

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 975 336**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/542 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2017** **PCT/US2017/068135**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2018** **WO18119374**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2017** **E 17882643 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2023** **EP 3558318**

54 Título: **Moduladores del receptor NMDA y usos de los mismos**

30 Prioridad:

22.12.2016 US 201662438080 P

22.12.2016 US 201662438070 P

22.12.2016 US 201662438086 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.07.2024

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

ANDERSON, DAVID, R.;
VOLKMANN, ROBERT, A.;
MENNITI, FRANK;
FANGER, CHRISTOPHER y
XU, YUELIAN

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 975 336 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

Moduladores del receptor NMDA y usos de los mismos

5 Antecedentes

Las neuronas que utilizan glutamato como neurotransmisor comprenden la gran mayoría de las neuronas en el cerebro de los mamíferos y forman la arquitectura central del cerebro. La transmisión sináptica del glutamato está mediada por 3 tipos de receptores ionotrópicos de glutamato, AMPA, KA y NMDA, y una familia de receptores metabotrópicos (mGluR). Los receptores AMPA median en la transmisión excitadora rápida, mientras que KA y mGluR participan principalmente en funciones moduladoras pre y postsinápticas. Los receptores NMDA median la transmisión sináptica excitadora lenta y desempeñan un papel en la integración de entradas sinápticas. Los receptores NMDA también regulan la fuerza de las sinapsis de glutamato al señalar la inserción o eliminación de receptores AMPA en respuesta a la fuerza y el momento de la actividad pre y postsináptica. La plasticidad de las sinapsis de glutamato es un mecanismo molecular principal para modificar el contenido y el flujo de información en las redes neuronales del cerebro y, por lo tanto, es fundamental para las funciones adaptativas del cerebro, incluidos el aprendizaje y la memoria. Dadas estas funciones de los receptores NMDA, en la mediación de la transmisión sináptica glutamatérgica excitadora, en la integración de entradas sinápticas y en la regulación de la plasticidad sináptica, existen amplias utilidades terapéuticas para los agentes que modulan la actividad de estos receptores para tratar enfermedades neurológicas y neuropsiquiátricas.

El receptor NMDA es un tetrámero que consiste en 2 subunidades GluN1 y 2 subunidades GluN2, dispuestas como un dímero de los dímeros GluN1/GluN2. Cada subunidad comprende 4 módulos: un dominio de unión a ligando para el neurotransmisor glutamato (GluN2) o el cotransmisor glicina/D-serina (GluN1), un dominio transmembrana que forma el poro del canal iónico, un dominio en el extremo amino que sirve como función moduladora, y un dominio en el extremo c intracelular implicado en el anclaje de los receptores a armazones intracelulares y complejos de señalización.

Hay 4 subunidades GluN2, GluN2A-D, codificadas por genes individuales. La única subunidad GluN1 se expresa como 8 variantes resultantes de un corte y empalme alternativo de ARN. Los receptores NMDA pueden ser diheteroméricos, que consisten en un solo tipo de subunidad GluN2 y GluN1 (por ejemplo, GluN2D/GluN1), o triheteroméricos que consisten en 2 subunidades GluN2 y GluN1 diferentes (por ejemplo, GluN2B/GluN2D/GluN1). La composición GluN2 de los receptores NMDA confiere características fisiológicas específicas que incluyen diferencias en las afinidades de glutamato y glicina, cinética de canales e interacción con moduladores alostéricos y complejos intracelulares. Diferentes poblaciones de neuronas despliegan receptores NMDA con diferentes composiciones de subunidades GluN2 para ajustar la actividad del receptor NMDA. En el cerebro de los mamíferos adultos, las neuronas principales del prosencéfalo y las neuronas de proyección del cuerpo estriado expresan principalmente diheterómeros GluN2A y GluN2B y triheterómeros GluN2A/GluN2B. GluN2C se coexpresa principalmente con GluN2A mediante interneuronas del prosencéfalo, neuronas talámicas y neuronas cerebelosas. GluN2D se coexpresa principalmente con GluN2B en las interneuronas del prosencéfalo, así como en las neuronas del núcleo pálido, dopaminérgico y subtalámico del circuito de los ganglios basales. La composición de subunidades de los receptores NMDA también cambia a lo largo del desarrollo del cerebro, predominando las subunidades GluN2B y GluN2D en las primeras etapas del desarrollo.

Existe una rica farmacología de antagonistas del receptor NMDA que actúan como bloqueadores de canales o como inhibidores competitivos del sitio de unión de glutamato o glicina. Estos agentes tienen potencias y eficacias similares en los receptores NMDA con diferentes subunidades GluN2 y, por lo tanto, tienen el potencial de afectar a la actividad básicamente en todos los circuitos neuronales. Una actividad tan amplia puede dar lugar a efectos secundarios no deseados, que en algunos casos tienen una utilidad terapéutica limitada. Por lo tanto, ha habido un gran interés en el descubrimiento de agentes que modulen selectivamente la actividad de los receptores NMDA compuestos por distintas subunidades GluN2, ya que dichos agentes pueden tener más actividades específicas de circuitos y neuronas. Sin embargo, hasta la fecha sólo existe una clase bien desarrollada de antagonista selectivo de subunidades, los moduladores alostéricos negativos (NAM) de GluN2B. Más recientemente se han divulgado clases muy limitadas de NAM GluN2A y NAM GluN2C o GluN2C/D.

Hay significativamente menos agentes farmacológicos que puedan aumentar la actividad del receptor NMDA. La mayoría de estos son agentes que actúan como ligandos en los sitios de unión de glutamato o glicina y, por lo tanto, de nuevo, tienen el potencial de afectar ampliamente a los circuitos neuronales del cerebro. Recientemente, se han divulgado clases muy limitadas de moduladores alostéricos positivos (PAM) selectivos de subunidades de los receptores NMDA. Esto incluye PAM GluN2A, PAM GluN2C y PAM GluN2C/D.

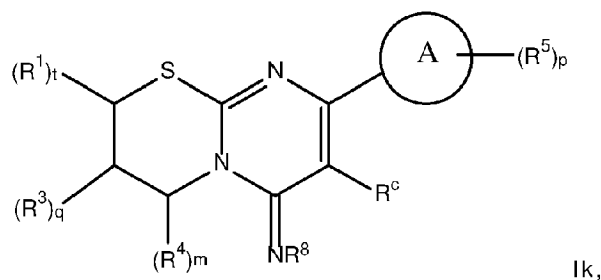
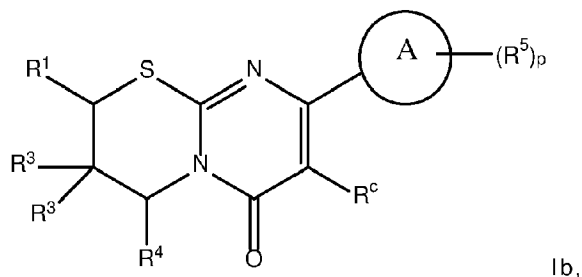
El estudio de las bases moleculares de la función del receptor NMDA sigue siendo un área de importancia. Dado que el glutamato es el principal neurotransmisor excitador, la disfunción de la neurotransmisión del

glutamato y los mecanismos de transmisión sináptica dependientes del receptor NMDA, la plasticidad y la conectividad de la red neuronal están ampliamente implicados en las enfermedades del sistema nervioso. Por consiguiente, los compuestos que son capaces de modular los receptores NMDA pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos y enfermedades del sistema nervioso, por ejemplo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y autismo. El documento US 2002/013329 describe antagonistas del receptor NMDA NR2B de iminopirimidina.

Sumario

Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano mediante terapia. La presente divulgación proporciona, por ejemplo, compuestos que son moduladores de receptores NMDA (por ejemplo, moduladores alostéricos positivos de receptores NMDA, por ejemplo, PAM GluN2C y GluN2D) y su uso como agentes medicinales, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen como principio activo. La divulgación proporciona el uso de los compuestos divulgados como medicamentos y/o en la fabricación de medicamentos para la modulación de receptores NMDA en animales de sangre caliente tales como seres humanos. En particular, esta divulgación se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de trastornos psiquiátricos, neurológicos y/o del desarrollo neurológico y/o enfermedades del sistema nervioso, por ejemplo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, déficit de atención e hiperactividad, autismo y otras afecciones asociadas al sistema nervioso. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto divulgado y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización, se proporcionan en el presente documento compuestos representados por la Fórmula Ib o Ik:



en donde:

q es 1 o 2;

el Anillo A es un heteroarilo de 5-7 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en N, S y O, y p es 1, 2 o 3;

R^c se selecciona del grupo que consiste en ciano, hidrógeno, halógeno, S-alquilo (C₁₋₆), S(O)-alquilo (C₁₋₆), SO₂-alquilo (C₁₋₆), C(O)NR^aR^b, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo (C₁₋₆), alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆) y heteroarilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₄ o halógeno;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)OH, -C(O)Oalquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₆) y fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁₋₆ y NR^aR^b;

t es 0, 1 o 2;

R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -CO₂ NR^aR^b, NR^aR^b, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno de halógeno o metilo;

R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -CO₂ NR^aR^b, NR^aR^b, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno de halógeno o metilo;

5 o cuando q o m es dos, cada uno de dicho R³ o R⁴ puede tomarse junto con el carbono al que está unido para formar un anillo carbocíclico de 3-5 miembros, un grupo metileno o un anillo heterocíclico de 4-5 miembros que tiene al menos un heteroátomo, en donde uno o más átomos de carbono de dicho cicloalquilo C₃₋₆ pueden reemplazarse opcionalmente por N u O; m es uno o dos;

10 R⁵ independientemente para cada aparición se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano, OH, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, fenilo, -NR^aR^b, -C(O)OH, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcóxicarbonilo C₁₋₆, (NR^aR^b)carbonil-, alquil C₁₋₆-S(O)_w, donde w es 0, 1 o 2, y R^aR^bN-SO_w, donde w es 0, 1 o 2; en donde heteroarilo y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y -NR^aR^b; en donde uno o más átomos de carbono de dicho cicloalquilo C₃₋₆ pueden reemplazarse opcionalmente por N u O;

15 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), alcóxicarbonilo C₁₋₆ 1120o (NR^aR^b) carbonil-;

20 en donde cada uno de dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆, donde quiera que aparezcan, puede estar opcionalmente sustituido independientemente por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, en donde uno o más átomos de carbono en el anillo se reemplazan por N, O o S, heteroarilo, fenilo, CF₃, NR^aR^b, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-S-, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆-S-, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, (NR^aR^b)carbonil- y alquilcarbonil C₁₋₆-(NR^aR^b)-; y R^a y R^b se seleccionan independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilcarbonilo C₁₋₄, alcóxicarbonilo C₁₋₆, ciclopropilo y alquilo C₁₋₃; en donde alquilo C₁₋₃ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono no unido al nitrógeno por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno del grupo que consiste en flúor, ciano, oxo e hidroxilo; o

25 R^a y R^b, junto con el nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos metilo; y en donde el anillo heterocíclico de 4-6 miembros puede estar opcionalmente sustituido en un carbono no unido al nitrógeno por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno del grupo que consiste en flúor, metilo, ciano, oxo e hidroxilo;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Descripción detallada

35 A continuación se describirán más particularmente las características y otros detalles de la divulgación. Antes de una descripción adicional de la presente invención, se recogen aquí determinados términos empleados en la memoria descriptiva los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas. Estas definiciones se deben leer a la luz del resto de la divulgación y según las entiende un experto en la técnica. A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que normalmente entiende un experto habitual en la técnica.

Definiciones

45 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado, lineal o ramificado. Algunos grupos alquilo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidrocarburos lineales o ramificados de 1-6, 1-4 o 1-3 átomos de carbono, denominados en el presente documento alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₃, respectivamente. Algunos grupos alquilo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-2-butilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etc.

55 Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" se refiere a un hidrocarburo insaturado, lineal o ramificado, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alqueno de ejemplo incluyen, pero sin limitación, un grupo lineal o ramificado de 2-6 o 3-4 átomos de carbono, denominado en el presente documento alqueno C₂₋₆ y alqueno C₃₋₄, respectivamente. Los grupos alqueno de ejemplo incluyen, pero sin limitación, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, etc.

60 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado unido a oxígeno (alquil-O-). Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen, pero sin limitación, grupos alcoxi de 1-6 o 2-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₂₋₆, respectivamente. Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, isopropoxi, etc.

65 Como se usa en el presente documento, el término "alquilcarbonilo" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado unido a un grupo carbonilo (alquil-C(O)-). Los grupos alquilcarbonilo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, grupos alquilcarbonilo de 1-6 átomos, denominados en el presente documento grupos alquilcarbonilo

C₁₋₆. Los grupos alquilcarbonilo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, acetilo, propanoilo, isopropanoilo, butanoilo, etc.

5 Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturada, lineal o ramificada, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinilo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, grupos lineales o ramificados de 2-6 o 3-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alquinilo C₂₋₆ y alquinilo C₃₋₆, respectivamente. Los grupos alquinilo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, etc.

10 Como se usa en el presente documento, cada uno de dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ donde quiera que aparezcan, incluyendo particularmente cuando se hace referencia a R⁵ y R³, puede estar opcionalmente sustituido independientemente por uno o más sustituyentes como se define en las reivindicaciones.

15 Como se usa en el presente documento, el término "carbonilo" se refiere al radical -C(O)-.

Como se usa en el presente documento, el término "ciano" se refiere al radical -CN.

20 Como se usan en el presente documento, las expresiones "cicloalquilo" o un "grupo carbocíclico" se refieren a un grupo hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado de, por ejemplo, 3-6 o 4-6 carbonos, denominado en el presente documento cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₄₋₆, respectivamente, que pueden contener opcionalmente uno, dos o más enlaces dobles o triples no aromáticos no acumulativos. Los grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclobutilo o ciclopropilo. Tal cicloalquilo puede incluir el reemplazo de uno o más átomos de carbono en el anillo con heteroátomos de nitrógeno u oxígeno. Como se usa en el presente documento, cicloalquilo incluye "bicicloalquilo" que se define que incluye un cicloalquilo como se ha definido anteriormente que está unido por un puente a un segundo anillo carbocíclico (por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo y biciclo[5.2.0]nonanilo, etc.). Preferentemente, el grupo bicicloalquilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono. Más preferentemente, el grupo bicicloalquilo tiene de 6 a 15 átomos de carbono. Mucho más preferentemente, el grupo bicicloalquilo tiene de 6 a 12 átomos de carbono. El bicicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes adecuados. En una realización, el bicicloalquilo puede contener opcionalmente uno, dos o más enlaces dobles o triples no aromáticos no acumulativos.

35 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalcoxi" se refiere a un grupo cicloalquilo unido a oxígeno (cicloalquil-O-). Los grupos cicloalcoxi de ejemplo incluyen, pero sin limitación, grupos cicloalcoxi de 3-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento grupos cicloalcoxi C₃₋₆. Los grupos cicloalcoxi de ejemplo incluyen, pero sin limitación, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclohexiloxi, etc.

Como se usan en el presente documento, los términos "halo" o "halógeno" se refieren a F, Cl, Br o I.

40 Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se define que incluye grupos monocíclicos totalmente de carbono o policíclicos de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. El grupo arilo tiene 6, 8, 9, 10 o 12 átomos de carbono en el anillo o anillos. En una realización, el grupo arilo tiene 6 o 10 átomos de carbono en el anillo o anillos. Un grupo arilo de particular interés es el anillo fenilo de 6 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, el término arilo significa radicales aromáticos que contienen de 6 a 10 átomos de carbono tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, antraceno, indanilo y similares.

50 Como se usan en el presente documento, los términos "heteroarilo" o "grupo heteroaromático" se refieren a un sistema anular monocíclico aromático de 5-6 miembros que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo, de uno a tres heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Cuando sea posible, dicho anillo heteroarilo puede estar unido al radical adyacente a través de carbono o nitrógeno. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo), quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo y similares.

60 Los términos "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" se reconocen en la técnica y se refieren a estructuras anulares de 4 a 10 miembros, saturadas o parcialmente insaturadas, incluyendo anillos puenteados o condensados, y cuyas estructuras anulares incluyen de uno a tres heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Cuando sea posible, los anillos heterociclilo pueden estar unidos al radical adyacente mediante carbono o nitrógeno. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero sin limitación, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, oxetano, azetidina, tetrahydrofurano o dihydrofurano. Otros ejemplos de dichos anillos heterocicloalquilo incluyen azetidino, tetrahydrofurano, imidazolidino, pirrolidino, piperidino,

piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidro-tiadiazinilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidrodiazinilo, oxazinilo, oxatiazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, cromanilo, isocromanilo, benzoxazinilo y similares. Ejemplos adicionales de dichos anillos heterocicloalquilo son tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidina, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-2-ilo, 1,2,5-oxatiazin-4-ilo y similares. El anillo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes adecuados.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" se refiere a un grupo heterociclilo unido a oxígeno (heterociclil-O-).

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo unido a oxígeno (heteroaril-O-).

Como se usan en el presente documento, los términos "hidroxi" e "hidroxilo" se refieren a una funcionalidad OH.

Como se usa en el presente documento, el término "oxo" se refiere a una funcionalidad carbonilo (por ejemplo, C=O).

"Farmacéutica o farmacológicamente aceptable" incluye entidades y composiciones moleculares que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción negativa cuando se administran a un animal, o a un ser humano, según sea adecuado. Para su administración a seres humanos, las preparaciones deben cumplir los estándares de esterilidad, pirogenicidad, y los estándares generales de seguridad y pureza según las exigencias de los estándares de la Oficina de Productos Biológicos de la FDA.

Los compuestos de Fórmula I (y las Fórmulas la io) pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, sales de adición de ácidos y sales de adición de bases de los compuestos de Fórmula I. La expresión "una o más sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de Fórmula I.

Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, pirolglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión de las sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Como se usan en el presente documento, los términos "Fórmula Ib", "Fórmula Ik", "Fórmula Ib o sales farmacéuticamente aceptables del mismo" y "Fórmula Ik o sales farmacéuticamente aceptables del mismo" se define que incluyen todas las formas del compuesto de Fórmula Ib o Ik, incluyendo hidratos, solvatos, isómeros, formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos y polimorfos del mismo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Las composiciones también pueden contener otros compuestos activos que proporcionan funciones terapéuticas complementarias, adicionales o mejoradas.

Como se usa en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto como se divulga en el presente documento formulado junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

"Tratar" incluye cualquier efecto, por ejemplo, minimizar, reducir, modular o eliminar, que da como resultado la mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similares.

- 5 "Individuo", "paciente", o "sujeto" se usan de manera intercambiable e incluyen cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, ganado porcino, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, y mucho más preferentemente, seres humanos. Los compuestos de la invención se pueden administrar a un mamífero, tal como un ser humano, pero también se pueden administrar a otros mamíferos, tales como un animal que necesite tratamiento veterinario, por ejemplo, animales domésticos (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares). El mamífero tratado con los métodos de la invención es de manera deseable un mamífero en el que se desea el tratamiento de, por ejemplo, la esquizofrenia. "Modulación" incluye antagonismo (por ejemplo, inhibición), agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.

- 15 En la presente memoria descriptiva, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto en cuestión que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o animal, (por ejemplo, mamífero o ser humano) que se está buscando por el investigador, veterinario, médico u otro facultativo. Los compuestos de la invención se administran en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar una enfermedad. Como alternativa, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es la cantidad necesaria para lograr un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado, tal como una cantidad que dé como resultado un alivio sustancial de los síntomas asociados con la esquizofrenia.

- 25 Como se usa en el presente documento, la expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos usados en las composiciones. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza básica son capaces de formar una gran diversidad de sales con diferentes ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, incluyendo, sales de pero sin limitación, malato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-*bis*-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, particularmente sales de calcio, magnesio, sodio, litio, cinc, potasio y hierro. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que incluyen un resto básico o ácido también pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diferentes aminoácidos. Los compuestos de la divulgación pueden contener grupos tanto ácidos como básicos; por ejemplo, un grupo amino y uno ácido carboxílico. En tal caso, el compuesto puede existir en forma de una sal de adición de ácidos, un zwitterión o una sal básica.

- Los compuestos de la divulgación pueden ser quirales o existir como estereoisómeros. El término "estereoisómeros", cuando se usa en el presente documento, consiste en todos los enantiómeros o diastereómeros. Estos compuestos se pueden designar mediante los símbolos "(+)", "(-)", "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico, pero el experto reconocerá que una estructura puede indicar de manera implícita un centro estereogénico. La presente invención abarca diversos estereoisómeros de estos compuestos y mezclas de los mismos. Las mezclas de enantiómeros o diastereómeros se puede designar "(±)" en la nomenclatura, pero el experto reconocerá que una estructura puede indicar de manera implícita un centro estereogénico.

- Los compuestos de la divulgación pueden contener uno o más dobles enlaces y, por lo tanto, existir como isómeros geométricos resultantes de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono. El símbolo  representa un enlace que puede ser un enlace sencillo, doble o triple como se describe en el presente documento. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se designan como si estuvieran en la configuración "Z" o "E", en donde los términos "Z" y "E" se usan de acuerdo con las normas IUPAC. A menos que se especifique lo contrario, las estructuras que representan dobles enlaces abarcan tanto los isómeros "E" como "Z". Como alternativa, los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono pueden denominarse "cis" o "trans", donde "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace.

- Los compuestos de la divulgación pueden contener un anillo carbocíclico o heterocíclico y, por lo tanto, existir como isómeros geométricos resultantes de la disposición de sustituyentes alrededor del anillo. La disposición de sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico o heterocíclico se designa como en la configuración "Z" o "E", en donde los términos "Z" y "E" se usan de acuerdo con las normas IUPAC. A menos que se especifique lo contrario, las estructuras que representan anillos carbocíclicos o heterocíclicos abarcan tanto los isómeros

"Z" como "E". Los sustituyentes alrededor de anillos carbocíclicos o heterocíclicos también pueden denominarse "cis" o "trans", donde el término "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo y el término "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de compuestos en donde los sustituyentes están dispuestos tanto en el mismo lado como en el lado opuesto del plano del anillo se denominan "cis/trans".

Los enantiómeros y diastereómeros individuales de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de forma sintética a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros estereogénicos o asimétricos, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguido de métodos de resolución bien conocidos para los expertos en la técnica. Estos métodos de resolución se ilustran mediante (1) la unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, (2) la formación de una sal empleando un agente de resolución ópticamente activo, (3) la separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas de cromatografía líquida quiral o (4) resolución cinética usando reactivos estereoselectivos químicos o enzimáticos. Las mezclas racémicas también se pueden resolver en los enantiómeros componentes mediante métodos bien conocidos, tales como cromatografía líquida de fase quiral o cristalizando el compuesto en un disolvente quiral. Las síntesis estereoselectivas, una reacción química o enzimática en la que un único reactivo forma una mezcla desigual de estereoisómeros durante la creación de un nuevo estereocentro o durante la transformación de uno preexistente, se conocen bien en la técnica. Las síntesis estereoselectivas abarcan transformaciones tanto enantioselectivas como diastereoselectivas, y pueden implicar el uso de auxiliares quirales. Como ejemplos, véase Carreira y Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

Los compuestos de la invención pueden existir en una serie continua de estados sólidos que van desde completamente amorfos hasta completamente cristalinos. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede presentar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente, dichos materiales no proporcionan modelos patrones de difracción de rayos X distintivos y, aunque presentan las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras el calentamiento, se produce un cambio de propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada y regular a nivel molecular y proporciona un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Dichos materiales, cuando se calientan suficientemente, presentarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ("punto de fusión").

Los compuestos de la invención también pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para hidratos orgánicos es uno que define hidratos de sitio aislado, de canal o coordinados con iones metálicos; véase *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre sí mediante la intervención de moléculas orgánicas. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales en red donde están junto a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

Cuando el disolvente o el agua están enlazados firmemente, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o el agua estén enlazados débilmente, como en los solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido del agua/disolvente será dependiente de las condiciones de humedad y secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

También se incluyen dentro del alcance de la invención complejos multicomponente (distintos de sales y solvatos) en donde el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-hospedador) y cocristales. Estos últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos mediante interacciones no covalentes, pero también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Pueden prepararse cocristales mediante cristalización en estado fundido, recristalización en disolventes o trituración física de los componentes juntos; véase *Chem Commun*, 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una revisión general de los complejos multicomponente, véase *J Pharm Sci*, 64 (8), 1269-1288, de Haleblan (agosto de 1975).

Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino

verdadero y el estado líquido verdadero (fundido o en solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como "termotrópico" y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfifílicos" y consisten en moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tal como $-\text{COO}-\text{Na}^+$, $-\text{COO}-\text{K}^+$ o $-\text{SO}_3-\text{Na}^+$) o no iónico (tal como $-\text{N}-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Para obtener más información, véase *Crystals and the Polarizing Microscope* de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª edición (Edward Arnold, 1970).

En lo sucesivo, todas las referencias a compuestos de fórmula I incluyen referencias a sales, solvatos, complejos multicomponente y cristales líquidos de los mismos y a solvatos, complejos multicomponente y cristales líquidos de sales de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula I como se ha definido anteriormente en el presente documento, incluyendo todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos de los mismos como se definen en lo sucesivo en el presente documento y compuestos de fórmula I marcados isotópicamente.

La invención también abarca compuestos de la invención marcados isotópicamente que son idénticos a los mencionados en el presente documento, excepto porque uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene 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 que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede tener uno o más átomos de H reemplazados por deuterio.

Determinados compuestos divulgados marcados isotópicamente (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución de compuestos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritiados (es decir, ^3H) y de carbono 14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ^2H), puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos) y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los divulgados en los ejemplos del presente documento sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

Una realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula Ib o Ik, en donde R^c se selecciona del grupo que consiste en ciano, hidrógeno, halógeno, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo (C_{1-6}), alquenoilo (C_{2-6}), alquinoilo (C_{2-6}) y heteroarilo (opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-4} o halógeno).

Una realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula Ib o Ik, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ alquilo C_{1-6} , cicloalquilo (C_{3-6}) y fenilo (opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} y NR^aR^b); t es 0, 1 o 2.

Una realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula Ib o Ik, en donde R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo (opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno de halógeno o metilo); o cuando q o m es dos, cada uno de dicho R^3 o R^4 puede tomarse junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico de 3-5 miembros o un anillo heterocíclico de 4-5 miembros que tiene al menos un heteroátomo;

Una realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula Ib o Ik, en donde R^4 , para cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), alquenoilo (C_{2-6}), alquinoilo (C_{2-6}), cicloalquilo (C_{3-6}) y fenilo (opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno de halógeno o metilo); Una realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula Ib o Ik, en donde R^5 independientemente para cada aparición se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo, fenilo, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, alquilcarbonilo C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , $(\text{NR}^a\text{R}^b)\text{carbonil-}$, alquil $\text{C}_{1-6}-\text{S}(\text{O})_w$ (donde w es 0, 1 o 2), y $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}-\text{SO}_w$ (donde w es 0, 1 o 2); en donde heteroarilo y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y $-\text{NR}^a\text{R}^b$;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo (C_{1-6});

en donde cada uno de dicho alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} , donde quiera que

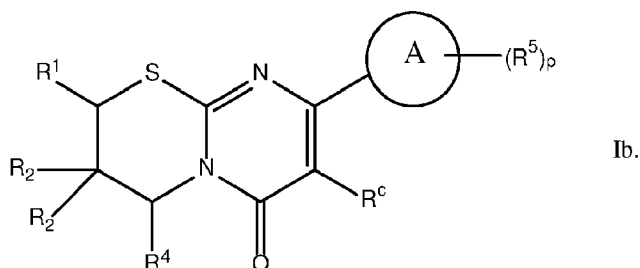
aparezcan, puede estar opcionalmente sustituido independientemente por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano y NR^aR^b ;

5 R^a y R^b se seleccionan independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilcarbonilo C_{1-4} , ciclopropilo y alquilo C_{1-3} ; en donde alquilo C_{1-3} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono no unido al nitrógeno por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno del grupo que consiste en flúor, ciano, oxo e hidroxilo; o

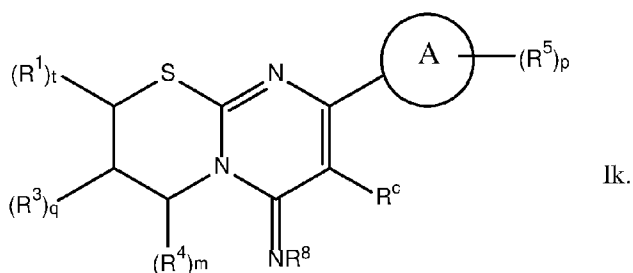
10 R^a y R^b , junto con el nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N (opcionalmente sustituido por uno o dos grupos metilo); y en donde el anillo heterocíclico de 4-6 miembros puede estar opcionalmente sustituido en un carbono no unido al nitrógeno por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno del grupo que consiste en flúor, metilo, ciano, oxo e hidroxilo.

15 Una realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula Ib o Ik, en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{CO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, NR^aR^b , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; en donde cada uno de dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} , donde quiera que aparezcan, puede estar opcionalmente sustituido independientemente por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, cicloalquilo C_{3-6} (en donde uno o más átomos de carbono en el anillo se reemplazan por N, O o S), CF_3 , NR^aR^b , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquil $\text{C}_{1-6}\text{-S-}$, alcoxi $\text{C}_{1-6}\text{-alcoxi C}_{1-6}$, alcoxi $\text{C}_{1-6}\text{-alquil C}_{1-6}\text{-S-}$, alcocarbonilo C_{1-6} y $(\text{NR}^a\text{R}^b)\text{carbonil-}$.

25 Una realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula Ib o Ik, en donde cada uno de R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, metoxi, metilo, hidroxilo, alcóximetilo C_{1-6} , hidroximetilo, aminometilo, amidometilo, carbamoilmetilo, fluorometilo. En determinadas realizaciones, un compuesto divulgado puede estar representado por la Fórmula I que tiene la fórmula



30 En determinadas realizaciones, un compuesto divulgado puede estar representado por la Fórmula I que tiene la fórmula



35 Otra realización de la invención, incluye compuestos de las Fórmulas Ik, en donde el anillo A es heteroarilo de 5-7 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en N, S y O. Más particularmente, en donde dicho anillo A es piridinilo, pirimidinilo o piridazinilo.

40 Otra realización de la invención, incluye compuestos en donde R^5 se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, metoxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, t-butilo, t-butiloxi, t-butiltio, piridinilo (opcionalmente sustituido por halógeno) y fenilo (opcionalmente sustituido por halógeno). Otra realización se refiere a compuestos en donde R^5 es t-butilo.

45 Otra realización de la invención incluye compuestos en donde R^c es $-\text{CN}$.

Otra realización de la invención incluye compuestos en donde p es 1 o 2.

Otra realización de la invención, incluye compuestos en donde p es 1.

Otra realización de la invención incluye compuestos en donde p es 2.

- 5 Otra realización de la invención incluye compuestos, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y fenilo. Otra realización de la invención, incluye compuestos, en donde R^4 es hidrógeno.

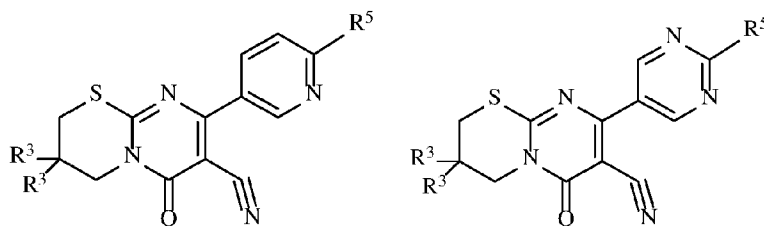
10 Otra realización de la invención, incluye compuestos en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), cicloalquilo (C_{3-6}) y fenilo (opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno de halógeno o metilo), t es 0, 1 o 2. Otra realización de la invención, incluye compuestos en donde R^1 es hidrógeno.

15 Otra realización de la invención, incluye compuestos en donde uno de dicho R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metoxi, metilo e hidroxilo; y el otro de dicho R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno o metilo; en donde, cuando R^3 está unido a un carbono adyacente a un nitrógeno en el anillo, R^3 no puede ser metoxi ni hidroxilo.

20 Otra realización de la invención incluye compuestos en donde cada uno de R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, metoxi, metilo e hidroxilo.

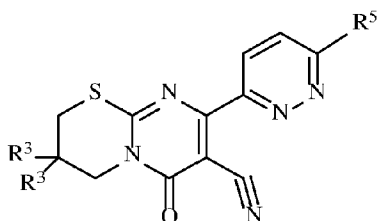
Otra realización de la invención incluye compuestos en donde cada R^3 es hidrógeno.

Otra realización de la invención, incluye compuestos en donde el compuesto se representa por:



25

o



30

A

Otra realización de la invención incluye compuestos en donde R^5 es t-butilo.

- 35 En determinadas realizaciones, el anillo A puede ser piridinilo, pirimidinilo o piridazinilo. En determinadas realizaciones diferentes, en donde R^c puede ser ciano.

40 Cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo, fenilo, $-NR^aR^b$, $-C(O)OH$, alquilcarbonilo C_{1-6} , alcoxicarbonilo C_{1-6} , NR^aR^b carbonil-, alquil $C_{1-6}-S(O)_w$ (donde w es 0, 1 o 2), y $R^aR^bN-SO_w$ (donde w es 0, 1 o 2); en donde heteroarilo y fenilo están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y $-NR^aR^b$;

45 en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} , para cada aparición, pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente cada uno del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano y NR^aR^b ;

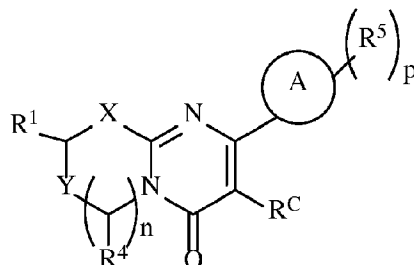
50 R^a y R^b se seleccionan independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilcarbonilo C_{1-4} , ciclopropilo y alquilo C_{1-3} ; en donde alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono no unido al nitrógeno por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno del grupo que consiste en flúor, ciano, oxo e hidroxilo; o

R^a y R^b , junto con el nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que

puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N (opcionalmente sustituido por uno o dos grupos metilo); y en donde el anillo heterocíclico de 4-6 miembros puede estar opcionalmente sustituido en un carbono no unido al nitrógeno por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno del grupo que consiste en flúor, metilo, ciano, oxo e hidroxilo.

5

Otra realización se refiere a un compuesto representado por:



10 y sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros del mismo, en donde:

15 el Anillo A es un heteroarilo de 5-7 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados cada uno de N, S y O, y X es S; R^c se selecciona del grupo que consiste en ciano, hidrógeno, halógeno, C(O)NR^aR^b, -C(O)OH, -C(O)Oalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y heteroarilo (opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₄ o halógeno);

n es 1 e Y es CR²R³;

20 p es 1, 2 o 3;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo (opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno de halógeno o metilo);

25 R⁴ para cada aparición se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo (opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno de halógeno o metilo);

30 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo (opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno de halógeno o metilo); o R² y R³ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3-5 miembros o un anillo heterocíclico de 4-5 miembros que tiene al menos un heteroátomo;

35 R⁵ independientemente para cada aparición se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, fenilo, -NR^aR^b, -C(O)OH, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, NR^aR^bcarbonil-, alquil C₁₋₆-S(O)_w- (donde w es 0, 1 o 2), y R^aR^bN-SO_w- (donde w es 0, 1 o 2); en donde heteroarilo y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y -NR^aR^b;

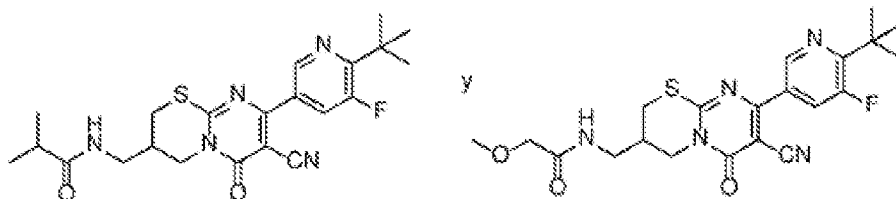
40 en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente cada uno del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano y NR^aR^b;

45 R^a y R^b se seleccionan independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilcarbonilo C₁₋₄, ciclopropilo y alquilo C₁₋₃; en donde alquilo C₁₋₃ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono no unido al nitrógeno por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno del grupo que consiste en flúor, ciano, oxo e hidroxilo; o

50 R^a y R^b, junto con el nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N (opcionalmente sustituido por uno o dos grupos metilo); y en donde el anillo heterocíclico de 4-6 miembros puede estar opcionalmente sustituido en un carbono no unido al nitrógeno por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno del grupo que consiste en flúor, metilo, ciano, oxo e hidroxilo.

55

Otros compuestos de interés incluyen



- 5 A continuación se proporcionan procedimientos para preparar los compuestos divulgados en el presente documento. En las reacciones descritas más adelante, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos (tales como grupos hidroxilo, amino, tio o carboxilo) para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los expertos en la técnica conocen la incorporación de dichos grupos y los métodos necesarios para introducirlos y eliminarlos (por ejemplo, véase Greene, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. 2^a Ed. (1999)). La etapa de desprotección puede ser la etapa final en la síntesis de manera que la eliminación de los grupos protectores proporcione compuestos de Fórmula Ib o Ik. Los materiales de partida usados en los siguientes esquemas se pueden adquirir o preparar mediante métodos descritos en la bibliografía química, o mediante adaptaciones de los mismos, usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. El orden en el que se realizan las etapas puede variar dependiendo de los grupos introducidos y los reactivos usados, pero resultará evidente para los expertos en la técnica.

Los compuestos de cualquiera de las Fórmulas Ib o Ik, como se ha representado anteriormente, o cualquiera de los intermedios descritos a continuación, pueden derivatizarse adicionalmente usando uno o más métodos sintéticos estándar conocidos por los expertos en la técnica. Dichos métodos pueden implicar reacciones de sustitución, oxidación o reducción. Estos métodos también se pueden usar para obtener o modificar compuestos de Fórmula I o cualquier intermedio anterior modificando, introduciendo o eliminando grupos funcionales apropiados. Los enfoques de sustitución particulares incluyen procedimientos de alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, tioacilación, halogenación, sulfonilación, nitración, formilación, hidrólisis y acoplamiento. Estos procedimientos se pueden usar para introducir un grupo funcional en la molécula original (tal como la nitración o sulfonilación de anillos aromáticos) o para acoplar dos moléculas (por ejemplo, para acoplar una amina a un ácido carboxílico para proporcionar una amida; o para formar un enlace carbono-carbono entre dos heterociclos). Por ejemplo, los grupos alcohol o fenol se pueden convertir en grupos éter acoplando un fenol con un alcohol en un disolvente (tal como tetrahidrofurano) en presencia de una fosfina (tal como trifenilfosfina) y un agente deshidratante (tal como azodicarboxilato de dietilo, diisopropilo o dimetilo). Como alternativa, los grupos éter se pueden preparar mediante desprotonación de un alcohol, usando una base adecuada (tal como hidruro de sodio) seguido de la adición de un agente alquilante (tal como un haluro de alquilo o un sulfonato de alquilo).

En otro ejemplo, se puede alquilar una amina primaria o secundaria usando un procedimiento de alquilación reductora. Por ejemplo, la amina se puede tratar con un aldehído y un borohidruro (tal como triacetoxiborohidruro de sodio, o cianoborohidruro de sodio en un disolvente (tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano, o un alcohol, por ejemplo etanol) y, cuando sea necesario, en presencia de un ácido (tal como ácido acético).

En otro ejemplo, los grupos hidroxilo (incluidos los grupos OH fenólicos) se pueden convertir en grupos salientes, tales como átomos de halógeno o grupos sulfonilo (tales como alquilsulfonilo, por ejemplo, trifluorometanosulfonilo, o arilsulfonilo, por ejemplo, p-toluenosulfonilo) usando condiciones conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un alcohol alifático con cloruro de tionilo en un hidrocarburo halogenado (tal como diclorometano) para producir el correspondiente cloruro de alquilo. También se puede usar una base (tal como trietilamina) en la reacción.

En otro ejemplo, los grupos éster se pueden convertir en el grupo ácido carboxílico correspondiente mediante hidrólisis catalizada por ácido o base dependiendo de la naturaleza del grupo éster. La hidrólisis catalizada por ácido se puede lograr mediante tratamiento con un ácido orgánico o inorgánico (tal como ácido trifluoroacético en un disolvente acuoso, o un ácido mineral tal como ácido clorhídrico en un disolvente tal como dioxano). La hidrólisis catalizada por bases se puede lograr mediante tratamiento con un hidróxido de metal alcalino (tal como hidróxido de litio en un alcohol acuoso, por ejemplo, metanol).

En otro ejemplo, los sustituyentes de halógeno aromático en los compuestos pueden someterse a intercambio halógeno-metal mediante tratamiento con una base (tal como una base de litio, por ejemplo, *n*-butilo o *t*-butil litio) opcionalmente a una temperatura baja (tal como -78 °C) en un disolvente (tal como tetrahidrofurano) y, a continuación, la mezcla puede inactivarse con un electrófilo para introducir un sustituyente deseado. Por lo tanto, por ejemplo, se puede introducir un grupo formilo usando dimetilformamida como electrófilo. Los sustituyentes de halógeno aromático también pueden someterse a reacciones catalizadas por paladio para introducir grupos tales como ácidos carboxílicos, ésteres, sustituyentes ciano o amino.

En otro ejemplo, un anillo arilo o heteroarilo sustituido por un grupo saliente apropiado (tal como un halógeno o éster sulfonílico, por ejemplo, un triflato) puede experimentar una reacción de acoplamiento catalizada por paladio con una amplia diversidad de sustratos para formar un enlace de carbono-carbono. Por ejemplo, se puede usar una reacción de Heck para acoplar tal sistema anular a un alqueno (que puede o no estar sustituido adicionalmente) mediante tratamiento con un complejo de organopaladio (tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II) o cloruro de paladio (II)) en presencia de un ligando (tal como una fosfina, por ejemplo, trifenilfosfina) en presencia de una base (tal como carbonato de potasio o una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina), en un disolvente apropiado (tal como tetrahidrofurano o DMF), en las condiciones apropiadas (tales como calentamiento a, por ejemplo, 50-120 °C). En otro ejemplo, se puede usar una reacción de Sonogashira para acoplar tal sistema anular a un alquino (que puede o no estar sustituido adicionalmente) mediante tratamiento con un complejo de paladio (tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) y un sal de haluro de cobre (I) (tal como yoduro de cobre (I)), en presencia de una base (tal como un carbonato de potasio o una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina), en un disolvente apropiado (tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida), en las condiciones apropiadas (tales como calentamiento a, por ejemplo, 50-120 °C). En otro ejemplo, se puede usar una reacción de Stille para acoplar tal sistema anular a un alqueno, mediante tratamiento con un compuesto organoestaño (tal como un reactivo de alquilestaño o alquilestaño, por ejemplo, un alquiltributilestanano) en presencia de un complejo de paladio (tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)), con o sin la presencia de una sal (tal como un haluro de cobre (I)), en un disolvente apropiado (tal como dioxano o dimetilformamida), en las condiciones apropiadas (tales como calentamiento a, por ejemplo, 50-120 °C).

Los enfoques de oxidación particulares incluyen deshidrogenaciones y aromatización, descarboxilación y la adición de oxígeno a determinados grupos funcionales. Por ejemplo, se pueden preparar grupos aldehído mediante oxidación del alcohol correspondiente usando condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un alcohol se puede tratar con un agente oxidante (tal como periodinano de Dess-Martin) en un disolvente (tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, diclorometano). Se pueden usar condiciones oxidantes alternativas, tales como tratamiento con cloruro de oxalilo y una cantidad activadora de dimetilsulfóxido e inactivación posterior mediante la adición de una amina (tal como trietilamina). Tal reacción puede realizarse en un disolvente apropiado (tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, diclorometano) y en condiciones apropiadas (tal como enfriamiento por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo, a -78 °C seguido de calentamiento a temperatura ambiente). En otro ejemplo, los átomos de azufre se pueden oxidar para dar el sulfóxido o sulfona correspondiente usando un agente oxidante (tal como un peroxiácido, por ejemplo, ácido 3-cloroperoxibenzoico) en un disolvente inerte (tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, diclorometano) a aproximadamente temperatura ambiente.

Los enfoques de reducción particulares incluyen la eliminación de átomos de oxígeno de grupos funcionales particulares o la saturación (o saturación parcial) de compuestos insaturados que incluyen anillos aromáticos o heteroaromáticos. Por ejemplo, se pueden generar alcoholes primarios a partir del éster o aldehído correspondiente mediante reducción, usando un hidruro metálico (tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio en un disolvente tal como metanol). Como alternativa, se pueden generar grupos CH₂OH a partir del ácido carboxílico correspondiente mediante reducción, usando un hidruro metálico (tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como tetrahidrofurano). En otro ejemplo, un grupo nitró puede reducirse en una amina mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador metálico (tal como paladio sobre un soporte sólido tal como carbono) en un disolvente (tal como un éter, por ejemplo, tetrahidrofurano, o un alcohol, tal como metanol), o mediante reducción química usando un metal (tal como cinc, estaño o hierro) en presencia de un ácido (tal como ácido acético o ácido clorhídrico). En un ejemplo adicional, se puede obtener una amina mediante reducción de un nitrilo, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador metálico (tal como paladio sobre un soporte sólido tal como carbono), o níquel Raney en un disolvente (tal como tetrahidrofurano) y en condiciones adecuadas (tales como enfriamiento por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo, a -78 °C, o calentamiento, por ejemplo, a reflujo).

Se pueden preparar sales de compuestos de Fórmula Ib o Ik mediante la reacción de un compuesto de Fórmula Ib o Ik con un ácido o base apropiada en un disolvente adecuado, o mezcla de disolventes (tal como un éter, por ejemplo, éter dietílico, o un alcohol, por ejemplo, etanol o un disolvente acuoso) usando procedimientos convencionales. Las sales del compuesto de Fórmula I se pueden intercambiar por otras sales mediante tratamiento usando procedimientos de cromatografía de intercambio iónico convencionales.

Cuando se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de Fórmula Ib o Ik, este puede producirse a partir de una mezcla correspondiente de enantiómeros empleando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver enantiómeros. Por ejemplo, se pueden producir derivados diastereoméricos (tales como sales) mediante la reacción de una mezcla de enantiómeros de un compuesto de Fórmula Ib o Ik (tal como un racemato) y un compuesto quiral apropiado (tal como una base quiral). A continuación, los diastereómeros se pueden separar por cualquier medio convencional, tal como cristalización, y el enantiómero deseado se puede reparar (tal como mediante tratamiento con un ácido en el caso en que el diastereómero sea una sal). Como alternativa, se puede resolver una mezcla racémica de ésteres mediante hidrólisis cinética

usando una diversidad de biocatalizadores (por ejemplo, véase Patel Stereoselective Biocatalysts, Marcel Decker; Nueva York 2000).

- 5 En otro proceso de resolución se puede separar un racemato de compuestos de Fórmula I usando cromatografía líquida de alto rendimiento quiral. Como alternativa, se puede obtener un enantiómero particular usando un intermedio quiral apropiado en uno de los procesos descritos anteriormente. También pueden usarse cromatografía, recristalización y otros procedimientos de separación convencionales con intermedios o productos finales cuando se desee obtener un isómero geométrico particular de la invención.

10 II. Métodos

- Otro aspecto de la divulgación proporciona métodos para modular la actividad del receptor NMDA. Dichos métodos pueden, por ejemplo, comprender la exposición de dicho receptor a un compuesto descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el compuesto utilizado por uno o más de los métodos anteriores es uno de los compuestos genéricos, subgenéricos o específicos descritos en el presente documento, tal como un compuesto de Fórmula I. La capacidad de los compuestos descritos en el presente documento para modular el receptor NMDA se puede evaluar mediante procedimientos conocidos en la técnica y/o descritos en el presente documento.

- 20 En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar o mejorar una enfermedad y/o trastorno del sistema nervioso en un paciente que lo necesite mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto divulgado. Las enfermedades y trastornos de ejemplo del sistema nervioso incluyen enfermedades psiquiátricas, enfermedades neurológicas y trastornos del desarrollo neurológico, que se describen adicionalmente a continuación.

- 25 En una realización, una enfermedad psiquiátrica de ejemplo es la esquizofrenia. La esquizofrenia es un trastorno mental debilitante que abarca tres dominios de síntomas: positivos (psicosis, alucinaciones, delirios), negativos (abstinencia) y cognitivos (reducción global de la capacidad cognitiva). Los síntomas positivos de la esquizofrenia típicamente surgen temprano en la edad adulta y se tratan con medicamentos antipsicóticos. Sin embargo, los déficits cognitivos son graves, surgen en la etapa prodrómica de la adolescencia, son resistentes a la terapia antipsicótica y son la principal causa de discapacidad a lo largo de la vida según lo medido por el deterioro de la función global (incapacidad para vivir de forma independiente, desempleo, etc.). La hipofunción del receptor NMDA es la principal hipótesis sobre la causa de la esquizofrenia. Esta hipótesis está respaldada por evidencia clínica sustancial que incluye farmacología clínica, electrofisiología, formación de imágenes, cognición, neurociencia computacional, estudios neuroanatómicos y genética.

- La presente divulgación proporciona en el presente documento un método para tratar la esquizofrenia, incluidos síntomas positivos, negativos y cognitivos, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto divulgado. Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan métodos para mejorar los síntomas positivos, negativos y cognitivos de un paciente no tratado adecuadamente con medicamentos antipsicóticos aprobados, por ejemplo, el tratamiento de deterioros cognitivos en la esquizofrenia, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto divulgado a tal paciente.

- 45 También se proporcionan en el presente documento métodos para mejorar la función cognitiva y global, y/o prevenir sustancialmente la aparición de esquizofrenia en personas con riesgo de desarrollar esquizofrenia, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto divulgado a tal paciente.

- En el presente documento se contemplan métodos para tratar y/o mejorar déficits cognitivos y emocionales y otros síntomas asociados con trastornos psiquiátricos de ejemplo que incluyen trastorno depresivo mayor, e incluyendo, pero sin limitación, aquellos que padecen trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno disfórico, trastorno distímico, depresión psicótica, trastorno de estrés postraumático y otros trastornos de ansiedad. Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar el trastorno por déficit de atención, TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad), esquizofrenia, ansiedad, mejora de la adicción a opiáceos, nicotina y/o etanol (por ejemplo, un método para tratar dicha adicción o mejorar los efectos secundarios de la abstinencia de dicha adicción), lesión de la médula espinal, retinopatía diabética, lesión cerebral traumática y/o síndrome de estrés postraumático en un paciente que lo necesite, que incluye la administración de un compuesto divulgado.

- En otras realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar y/o mejorar déficits cognitivos y emocionales y otros síntomas resultantes de enfermedades neurológicas, incluyendo, pero sin limitación, un paciente que padece la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple y trastornos convulsivos que comprenden administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto divulgado.

- 65 La presente divulgación contempla un método para tratar y/o mejorar la disfunción causada por trastornos del desarrollo neurológico, por ejemplo, desarrollo cerebral anormal, incluyendo, pero sin limitación, síndrome de

5 Rett, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, autismo y trastornos del espectro autista tales como síndrome de Phelan-McDermid y otras formas de discapacidad intelectual tales como síndrome de X frágil, esclerosis tuberosa, síndrome de Smith-Lemli-Opitz y síndrome de Down. También se proporciona un método para tratar pacientes que padecen una función cerebral anormal resultante de infecciones del sistema nervioso central, exposición a agentes tóxicos u otros xenobióticos o toxinas de origen natural y/o trastornos autoinmunitarios incluyendo, pero sin limitación, encefalitis anti receptor NMDA que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto divulgado.

10 En particular, en determinadas realizaciones, la divulgación proporciona un método para tratar, prevenir y/o prevenir el desarrollo de las indicaciones médicas anteriores que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, tal como un compuesto de Fórmula Ib o Ik.

15 En determinadas realizaciones, el compuesto utilizado por uno o más de los métodos anteriores es uno de los compuestos genéricos, subgenéricos o específicos descritos en el presente documento, tal como un compuesto de Fórmula Ib o Ik.

20 Los compuestos divulgados pueden administrarse a pacientes que necesitan dicho tratamiento en dosis que proporcionen una eficacia farmacéutica óptima. Se apreciará que la dosis requerida para su uso en cualquier aplicación particular variará de paciente a paciente, no sólo con el compuesto o composición particular seleccionado, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se está tratando, la edad y la condición del paciente, la medicación concomitante o las dietas especiales que sigue el paciente y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica, quedando la dosis adecuada en última instancia a discreción del médico a cargo del tratamiento. Para tratar las afecciones y enfermedades clínicas mencionadas
25 anteriormente, un compuesto de esta invención puede administrarse por vía oral, subcutánea, tópica, parenteral, mediante pulverización para inhalación o por vía rectal en formulaciones farmacéuticas unitarias que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. La administración parenteral puede incluir inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas o intramusculares o técnicas de infusión.

30 El tratamiento puede continuarse durante un periodo de tiempo tan largo o tan corto como se desee. Las composiciones pueden administrarse en un régimen de, por ejemplo, una a cuatro o más veces al día. Un periodo de tratamiento adecuado puede ser, por ejemplo, al menos aproximadamente una semana, al menos aproximadamente dos semanas, al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente seis meses, al menos aproximadamente 1 año o indefinidamente. Un régimen de tratamiento puede incluir una fase correctiva, durante la cual se administra una dosis suficiente para mantener la función cognitiva y/o emocional, y puede ir seguida de una fase de mantenimiento, durante la cual, por ejemplo, se administra una dosis más
35 baja suficiente para prevenir un déficit en la función cognitiva y/o emocional. Es probable que se encuentre una dosis de mantenimiento adecuada en las partes inferiores de los intervalos de dosis proporcionados en el presente documento, pero los expertos en la técnica pueden establecer fácilmente dosis correctivas y de mantenimiento para sujetos individuales sin demasiada experimentación, basándose en la divulgación del presente documento.

40 El compuesto de Fórmula Ib o Ik o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa opcionalmente junto con otro agente activo. Tal agente activo puede ser, por ejemplo, enfermedades neurológicas, incluyendo, pero sin limitación, un paciente que padece la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple y trastornos convulsivos. Por consiguiente, otra realización de la invención proporciona métodos para tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con NR2D, que comprenden administrar a un mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o
45 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y que comprenden además administrar otro agente activo.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "otro agente activo" se refiere a cualquier agente terapéutico, distinto del compuesto de Fórmula Ib o Ik, o una sal del mismo, que sea útil para el tratamiento de un trastorno en cuestión. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen antidepresivos, antipsicóticos, analgésicos, agentes anti Alzheimer y ansiolíticos. Los ejemplos de clases particulares de antidepresivos que se pueden usar junto con los compuestos de la invención incluyen inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antagonistas de receptores de NK-1, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), inhibidores reversibles de monoamino oxidasa (IRMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), antagonistas de los receptores adrenérgicos α y antidepresivos atípicos. Los
55 inhibidores de la recaptación de norepinefrina adecuados incluyen tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria. Los ejemplos de tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria adecuados incluyen amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, dotiepin, butriptilina, iprindol, lofepramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina, desipramina y maprotilina. Los ejemplos de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina adecuados incluyen fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Los ejemplos de inhibidores de la monoaminoxidasa incluyen isocarboxazida, fenelzina y traniliciclopramina.

Los ejemplos de inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa adecuados incluyen moclobemida. Los ejemplos de inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina adecuados de uso en la presente invención incluyen venlafaxina. Los ejemplos de antidepresivos atípicos adecuados incluyen bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina. Los ejemplos de agentes anti Alzheimer incluyen dimebón, antagonistas del receptor NMDA tales como memantina; e inhibidores de la colinesterasa tales como donepezilo y galantamina. Los ejemplos de clases adecuadas de agentes ansiolíticos que se pueden usar junto con los compuestos de la invención incluyen benzodiazepinas y agonistas o antagonistas de la serotonina 1A (5-HT_{1A}), agonistas parciales de 5-HT_{1A} y antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF). Las benzodiazepinas adecuadas incluyen alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam. Los agonistas o antagonistas del receptor 5-HT_{1A} adecuados incluyen buspirona, flesinoxano, gepirona e ipsapirona. Los antipsicóticos atípicos adecuados incluyen paliperidona, bifeprunox, ziprasidona, risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina. Los agonistas de nicotina acetilcolina adecuados incluyen ispronidina, vareniclina y MEM 3454. Los agentes analgésicos incluyen pregabalina, gabapentina, clonidina, neostigmina, baclofeno, midazolam, ketamina y ziconotida.

III. Composiciones farmacéuticas y kits

Otro aspecto de la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos según lo divulgado en el presente documento formulados junto con un portador farmacéuticamente aceptable. En particular, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos como los divulgados en el presente documento formulados junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Estas formulaciones incluyen las que son adecuadas para administración oral, rectal, tópica, bucal, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), rectal, vaginal o en aerosol, aunque la forma más adecuada de administración en cualquier caso dado dependerá del grado y la gravedad de la afección que se está tratando y de la naturaleza del compuesto particular que se está usando. Por ejemplo, las composiciones divulgadas pueden formularse en forma de una dosis unitaria y/o pueden formularse para administración oral o subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas de ejemplo de esta invención pueden usarse en la forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que contiene uno o más del compuesto de la invención, como principio activo, en mezcla con un portador o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones externas, enterales o parenterales. El principio activo puede combinarse, por ejemplo, con los portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos habituales no para comprimidos, gránulos, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para su uso. El compuesto objeto activo se incluye en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o condición de la enfermedad.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal puede mezclarse con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de formación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable no tóxica del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, significa que el principio activo se dispersa uniformemente por toda la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas farmacéuticas unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

En las formas farmacéuticas sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), la composición en cuestión se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o diluyentes, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la solución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones también pueden comprender agentes tamponantes. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas y duras de gelatina rellenas, usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Puede prepararse un comprimido por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos prensados pueden prepararse usando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato sódico

de almidón o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla de la composición en cuestión con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos y otras formas farmacéuticas sólidas, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden ranurarse opcionalmente o prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de la composición en cuestión, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ciclodextrinas y mezclas de los mismos.

Las suspensiones, además de la composición en cuestión, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de los mismos.

Las formulaciones para administración rectal o vaginal pueden presentarse en forma de supositorio, que se puede preparar mezclando una composición en cuestión con uno o más excipientes o portadores no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorio o un salicilato y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en la cavidad corporal y liberará el principio activo.

Las formas farmacéuticas para administración transdérmica de una composición en cuestión incluyen polvos, pulverizadores, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El componente activo puede mezclarse en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propulsor que se pueda necesitar.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de una composición en cuestión, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc o mezclas de los mismos.

Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de una composición en cuestión, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener además propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos sin sustituir volátiles, tales como butano y propano.

Como alternativa, las composiciones y compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de aerosol. Esto se consigue preparando un aerosol acuoso, una preparación liposómica o partículas sólidas que contienen el compuesto. Se podría usar una suspensión no acuosa (por ejemplo, un propulsor de fluorocarbono). Se pueden usar nebulizadores sónicos puesto que estos minimizan la exposición del agente a cizalladura, lo que podría provocar la degradación de los compuestos contenidos en las composiciones en cuestión. Habitualmente, se elabora un aerosol acuoso formulando una solución o suspensión acuosa de una composición en cuestión junto con portadores y estabilizantes farmacéuticamente aceptables convencionales. Los portadores y estabilizantes varían según las necesidades de la composición en cuestión particular, pero típicamente incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic o polietilenglicol), proteínas inocuas como albúmina sérica, ésteres de sorbitán, ácido oleico, lecitina, aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Generalmente, los aerosoles se preparan a partir de soluciones isotónicas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación adecuadas para administración parenteral comprenden una composición en cuestión junto con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto o agentes de suspensión o espesantes.

Los ejemplos de portadores acuosos o no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo y ciclodextrinas. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del

tamaño de partículas requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos

En otro aspecto, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas entéricas que incluyen un compuesto divulgado y un material entérico; y un portador farmacéuticamente aceptable o excipiente del mismo. Los materiales entéricos se refieren a polímeros que son sustancialmente insolubles en el entorno ácido del estómago, y que son principalmente solubles en los fluidos intestinales a un pH específico. El intestino delgado es la parte del trasto intestinal (intestinos) entre el estómago y el intestino grueso, e incluye el duodeno, yeyuno e íleon. El pH del duodeno es de aproximadamente 5,5, el pH del yeyuno es de aproximadamente 6,5 y el pH del íleon distal es de aproximadamente 7,5. Por consiguiente, los materiales entéricos no son solubles, por ejemplo, hasta un pH de aproximadamente 5,0, de aproximadamente 5,2, de aproximadamente 5,4, de aproximadamente 5,6, de aproximadamente 5,8, de aproximadamente 6,0, de aproximadamente 6,2, de aproximadamente 6,4, de aproximadamente 6,6, de aproximadamente 6,8, de aproximadamente 7,0, de aproximadamente 7,2, de aproximadamente 7,4, de aproximadamente 7,6, de aproximadamente 7,8, de aproximadamente 8,0, de aproximadamente 8,2, de aproximadamente 8,4, de aproximadamente 8,6, de aproximadamente 8,8, de aproximadamente 9,0, de aproximadamente 9,2, de aproximadamente 9,4, de aproximadamente 9,6, de aproximadamente 9,8 o de aproximadamente 10,0. Los materiales de ejemplo incluyen ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), acetato trimelitato de celulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato hexahidroftalato de celulosa, propionato ftalato de celulosa, acetato maleato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, copolímero de ácido metilmetacrílico y metacrilato de metilo, copolímero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, copolímero de éter de metilvinilo y anhídrido maleico (serie ES de Gantrez), copolímero de metilacrilato de etilo-metacrilato de metilo-etil acrilato de clorotrimetilamonio, resinas naturales tales como zeína, goma laca y copal colophonium, y varios sistemas de dispersión entérica disponibles en el mercado (por ejemplo, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric y Aquateric). La solubilidad de cada uno de los materiales anteriores es conocida o se puede determinar fácilmente *in vitro*. Lo anterior es una lista de materiales posibles, pero un experto en la técnica con el beneficio de la divulgación reconocerá que no es exhaustiva y que existen otros materiales entéricos que podrían satisfacer los objetivos de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación también se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan los compuestos divulgados. Los compuestos divulgados también se pueden acoplar con polímeros solubles como portadores de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol o polietilenoxydopolilisina sustituidos con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos divulgados se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques de hidrogeles reticulados o anfipáticos. En una realización, los compuestos divulgados no se unen covalentemente a un polímero, por ejemplo, un polímero de ácido policarboxílico o un poliácido.

Ventajosamente, la invención también proporciona kits para su uso, por ejemplo, por parte de un consumidor que necesita un modulador de NMDA divulgado. Dichos kits incluyen una forma farmacéutica adecuada tal como las descritas anteriormente e instrucciones que describen el método de uso de dicha forma farmacéutica para mediar, reducir o prevenir la inflamación. Las instrucciones se pueden dirigir al consumidor o al personal médico para administrar la forma farmacéutica de acuerdo con los modos de administración conocidos por los expertos en la técnica. Ventajosamente, dichos kits pueden estar empaquetados y venderse en unidades de kit individuales o múltiples. Un ejemplo de tal kit es el denominado envase de tipo blíster. Los envases de tipo blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se usan extensamente para el envasado de formas farmacéuticas unitarias (comprimidos, cápsulas y similares). Los envases de tipo blíster consisten en una lámina de material relativamente rígido cubierta con una hoja de un material plástico preferentemente transparente. Durante el procedimiento de envasado, se forman rebajes en la lámina de plástico. Los rebajes tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas que se van a envasar. A continuación, los comprimidos o cápsulas se colocan en los rebajes y la lámina de material relativamente rígido se sella contra la hoja de plástico en la cara de la hoja que es opuesta a la dirección en la que se formaron los rebajes. Como resultado, los comprimidos o las cápsulas se sellan en los rebajes entre la hoja de plástico y la lámina. Preferentemente, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o las cápsulas puedan extraerse del envase de tipo blíster aplicando manualmente presión sobre los rebajes, mediante la cual se forma una abertura en la lámina en el lugar de los rebajes. El comprimido o la cápsula puede extraerse después a través de dicha abertura.

Puede ser conveniente proporcionar un recordatorio en el kit, por ejemplo, en forma de números próximos a los comprimidos o cápsulas, donde los números corresponden a los días de la pauta en que deben ingerirse los comprimidos o cápsulas así especificados. Otro ejemplo de tal recordatorio es un calendario impreso en el cartón, por ejemplo, de la siguiente manera: "Primera semana, Lunes, Martes,... etc... Segunda semana, Lunes,

Martes, ... " etc. Otras variaciones de los recordatorios serán fácilmente evidentes. Una "dosis diaria" puede ser un solo comprimido o cápsula o varias pastillas o cápsulas a tomar en un día dado. Además, una dosis diaria de un primer compuesto puede consistir en un comprimido o cápsula mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varios comprimidos o cápsulas y viceversa. El recordatorio debería reflejar esto.

Ejemplos

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar de diferentes formas basándose en las enseñanzas contenidas en el presente documento y los procedimientos de síntesis conocidos en la técnica. En la descripción de los métodos de síntesis descritos a continuación, se debe entender que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de elaboración, se pueden elegir para ser las condiciones convencionales para esa reacción, a menos que se indique de otro modo. El experto en la técnica de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula deberá ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestos. Los sustituyentes no compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un experto en la técnica y, por lo tanto, se indican métodos alternativos. Los materiales de partida para los ejemplos están disponibles en el mercado o se pueden preparar con facilidad mediante métodos habituales a partir de materiales conocidos.

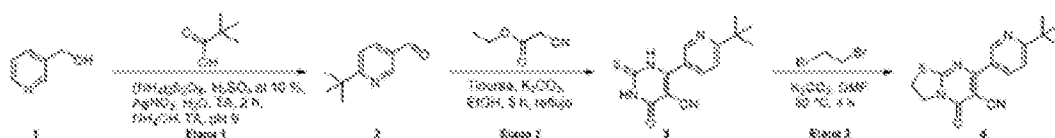
Al menos algunos de los compuestos identificados como "Intermedios" en el presente documento se contemplan como compuestos de la invención.

En los siguientes ejemplos, las condiciones de LC-MS para la caracterización de los compuestos en el presente documento son:

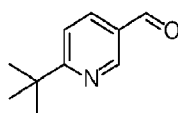
1. Instrumentación de HPLC/MS analítica: Los análisis se realizan usando un módulo de gradiente binario Waters 2545 (Waters Corporation, Milford, MA), un organizador de fluidos del sistema Waters SFO, un detector de matriz de diodos Waters 2996 y un automuestreador Waters 2767, un detector de masas 3100. Los datos se adquieren usando el software MassLynxTM 4.0, con procesamiento OpenLynxTM y AutoLynxTM.
2. Condiciones de HPLC analítica: columna de 4,6 x 50 mm; 10 espectros UV/s, 220-340 nm sumados; caudal 2,0 ml/min; volumen de inyección 5 µl; condición del gradiente: la fase móvil A es agua con ácido fórmico al 0,1 %; la fase móvil B es acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 % y el gradiente es de 1,50 minutos del 99,0 % de A al 95,0 % de B; 0,5 minutos de mantenimiento; a continuación reciclaje al 99,0 % de A durante 0,5 minutos.

Los desplazamientos químicos espectrales de ¹H RMN se expresan en ppm con respecto al tetrametilsilano. Se han usado las siguientes abreviaturas: a = señal ancha, s = singlete, d = doblete, dd = doble de dobletes, ddd = doblete de doblete de dobletes, dt = doble de tripletes, t = triplete, td = triplete de doblete, c = cuadruplete, m = multiplete.

Ejemplo 1: Preparación de 7-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo 4 (Ejemplo de referencia)



Etapas 1:

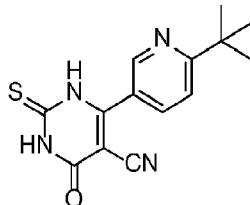


Preparación de 6-(*terc*-butil)nicotinaldehído **2**:

A una solución agitada de piridin-3-il-metanol (**1**, 0,5 g, 4,58 mmol), ácido pivalico (2,34 g, 22,9 mmol) y nitrato de plata (0,155 g, 0,91 mmol) en una solución acuosa del ácido sulfúrico al 10 % (4,5 ml) se le añadió una solución de persulfato de amonio (2,09 g, 9,16 mmol) en agua (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se basificó a pH 9 con amoniaco acuoso y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y

se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 20 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 6-(*terc*-butil)nicotinaldehído (**2**, 0,26 g, 35 %) en forma de un líquido de color amarillo pálido. (M+H) calculado: 164,1; encontrado (M+H): 164,1

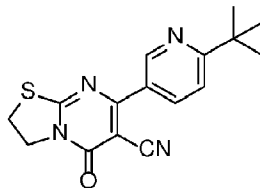
5 Etapa 2:



Preparación de 6-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo **3**:

- 10 Una mezcla de 6-(*terc*-butil)nicotinaldehído (**2**, 0,25 g, 1,53 mmol), tiourea (0,12 g, 1,53 mmol), 2-cianoacetato de etilo (0,16 ml, 1,53 mmol) y carbonato de potasio (0,63 g, 4,59 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con agua (5 ml), se neutralizó con ácido acético y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 65 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 6-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**3**, 0,14 g, 32 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. (M+H) calculado: 287,1; encontrado (M+H): 287,1

Etapa 3:



20

Preparación de 7-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo **4**:

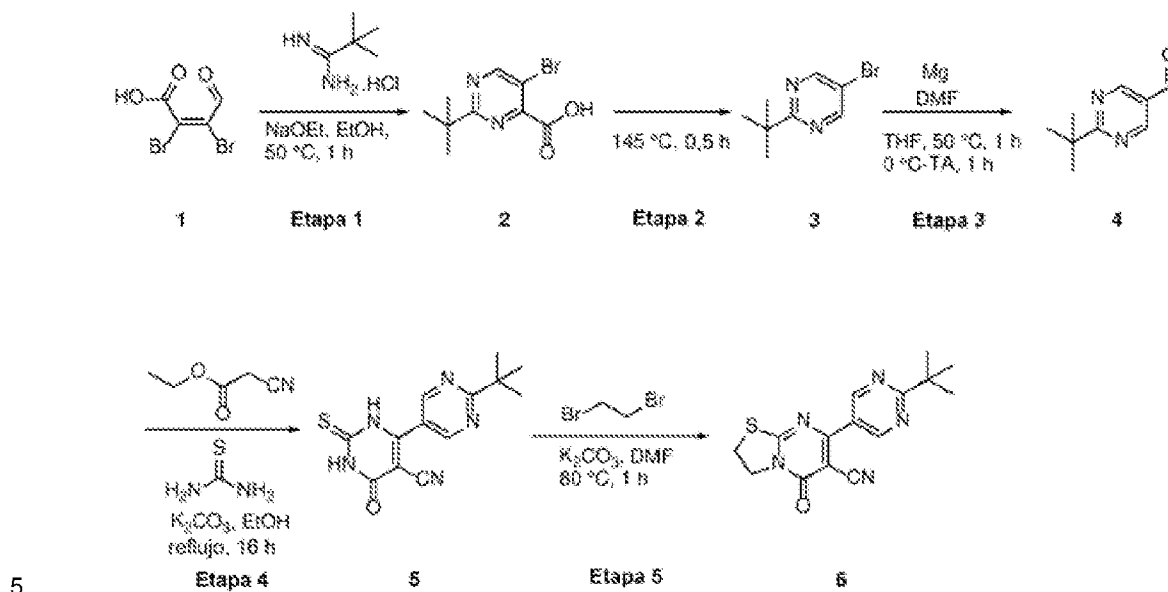
- 25 Una mezcla de 6-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**3**, 0,11 g, 0,38 mmol), 1,2-dibromoetano (0,072 ml, 0,38 mmol) y carbonato de potasio (0,16 g, 1,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se calentó a 80 °C durante 4 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 45 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 7-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo (**4** (**Ejemplo 1**), 0,04 g, 36 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 8,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,63 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,33 (s, 9H). (M+H) calculado: 313,11; encontrado (M+H): 313,1, pureza por HPLC: 99,17 %

35

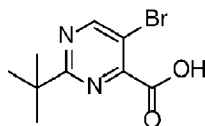
Tabla 1: Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente:

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
2**		2-(6-(<i>terc</i> -butil)piridin-3-il)-4-oxo-6,9-dihidro-4H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazepin-3-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 8,97 (s, 1H), 8,19 (dd, <i>J</i> ₁ = 1,6 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,05-5,97 (m, 1H), 5,62-5,59 (m, 1H), 5,32-5,22 (m, 2H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,42 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H). (M+H) calculado: 339,12, encontrado (M+H): 339,1, pureza por HPLC: 99,92 %
3**		7-(6-(<i>terc</i> -butil)piridin-3-il)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 9,00 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,23-8,21 (m, 2H), 7,78 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H); (M+H) calculado: 311,09, encontrado (M+H): 311,1, pureza por HPLC: 99,72 %
** Ejemplos de referencia			

Ejemplo 4: Preparación de 7-(2-(*terc*-butil)pirimidin-5-il)-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-6-carbonitrilo 6 (Ejemplo de referencia)



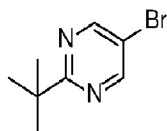
Etapa 1:



Preparación de ácido 5-bromo-2-(*terc*-butil)pirimidin-4-carboxílico **2**:

Una solución de etóxido de sodio en etanol [14,5 ml de la solución obtenida disolviendo sodio (1,38 g, 60,03 mmol) en etanol seco (24 ml)] se añadió cuidadosamente a una mezcla agitada de clorhidrato de pivalamidina (5,19 g, 38,01 mmol) y etanol seco (5 ml) a 40 °C. Después de agitar la mezcla durante 10 min más, a la mezcla se le añadió gota a gota una solución de ácido mucobromico [5,4 ml de la solución obtenida disolviendo ácido mucobromico (1, 5,16 g, 20,01 mmol) en etanol (8 ml)] dando como resultado una reacción exotérmica durante la cual se elevó la temperatura a 65 °C. Después de la reducción de la temperatura a 50 °C, el resto de la solución de etóxido de sodio y la solución de ácido mucobromico se añadió lentamente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró caliente y el sólido se lavó con etanol. El filtrado combinado se concentró, el residuo se lavó con una solución 2 M de ácido clorhídrico (10 ml), se filtró, se lavó con agua enfriada con hielo y se secó con succión para proporcionar el compuesto del título ácido 5-bromo-2-(*terc*-butil)pirimidin-4-carboxílico (**2**, 3,9 g, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color parduzco. (M+H) calculado: 259; encontrado (M+H): 259

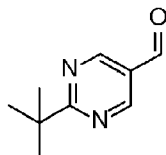
Etapa 2:



Preparación de 5-bromo-2-(*terc*-butil)pirimidina **3**:

Se calentó ácido 5-bromo-2-(*terc*-butil)pirimidin-4-carboxílico (**2**, 4,1 g) a 145 °C hasta que se fundió en un líquido de color parduzco (0,5 h). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se suspendió con gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 20 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 5-bromo-2-(*terc*-butil)pirimidina (**3**, 2,7 g, 79 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. (M+H) calculado: 215,01; encontrado (M+H): 215

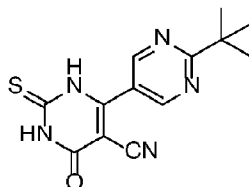
Etapla 3:



Preparación de 2-(*tert*-butil)pirimidin-5-carbaldehído **4**:

5 A magnesio metálico (0,062 g, 2,55 mmol) y algunos cristales de yodo se les añadió gota a gota una solución de 5-bromo-2-(*tert*-butil)pirimidina (**3**, 0,5 g, 2,32 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) (calentado con pistola de calor ocasionalmente para iniciar la reacción). Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h para completar la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de N,N-dimetilformamida (0,18 ml, 2,32 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente (45 min). La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío suave (volátil). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 2 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título 2-(*tert*-butil)pirimidin-5-carbaldehído (**4**, 0,19 g, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. (M+H) calculado: 165,09; encontrado (M+H): 165,1

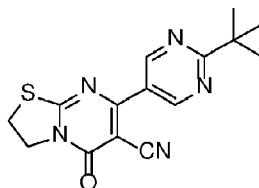
Etapla 4:



Preparación de 2'-(*tert*-butil)-6-oxo-2-tioxo-1,2,3,6-tetrahydro-[4,5'-bipirimidin]-5-carbonitrilo **5**:

25 A una solución de 2-(*tert*-butil)pirimidin-5-carbaldehído (**4**, 0,2 g, 1,21 mmol), ciano acetato de etilo (0,13 ml, 1,21 mmol) y tiourea (0,092 g, 1,21 mmol) en etanol (8 ml) se le añadió carbonato de potasio (1 g, 7,30 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con agua enfriada con hielo (4 ml) y se neutralizó con ácido acético. El sólido precipitado se filtró y se secó con succión para proporcionar el compuesto del título 2'-(*tert*-butil)-6-oxo-2-tioxo-1,2,3,6-tetrahydro-[4,5'-bipirimidin]-5-carbonitrilo (**5**, 0,11 g, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. (M+H) calculado: 288,08; encontrado (M+H): 288,1

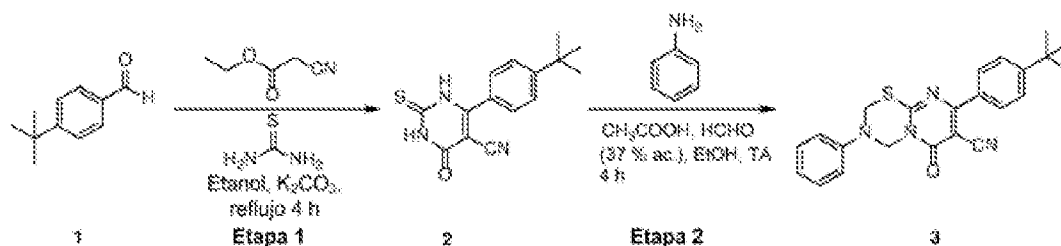
Etapla 5:



Preparación de 7-(2-(*tert*-butil)pirimidin-5-il)-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo **6**:

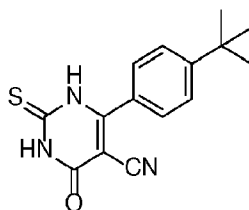
35 A una solución de 2'-(*tert*-butil)-6-oxo-2-tioxo-1,2,3,6-tetrahydro-[4,5'-bipirimidin]-5-carbonitrilo (**5**, 0,12 g, 0,41 mmol) y 1,2-dibromoetano (0,078 g, 0,41 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,173 g, 1,25 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 40 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 7-(2-(*tert*-butil)pirimidin-5-il)-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo **6** (ejemplo **4**), **0,014 g**, 11 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,16 (s, 2H), 4,47 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 3,64 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H). (M+H) calculado: 314,10; encontrado (M+H): 314,1, pureza por HPLC: 99,96 %

Ejemplo 5: Preparación de 8-(4-(*tert*-butil)fenil)-6-oxo-3-fenil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3,5]tiadiazin-7-carbonitrilo 3 (Ejemplo de referencia)



5

Etapa 1:

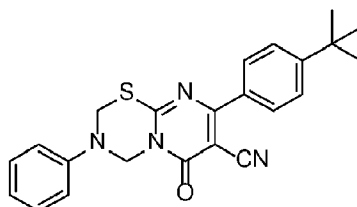


10 Preparación de 6-(4-(*tert*-butil)fenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo 2:

A una solución de 4-(*tert*-butil)benzaldehído (**1**, 10 g, 61,64 mmol) en etanol (300 ml) se le añadieron cianoacetato de etilo (6,9 g, 61,64 mmol), tiourea (4,68 g, 61,64 mmol) y carbonato de potasio (25,53 g, 184,93 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el etanol. El residuo se diluyó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se neutralizó con ácido acético. El sólido precipitado se filtró y se secó con succión para proporcionar el compuesto del título 6-(4-(*tert*-butil)fenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**2**, 5,5 g, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. (M+H) calculado: 286,09; encontrado (M+H): 286,1

20

Etapa 2:



25 Preparación de 8-(4-(*tert*-butil)fenil)-6-oxo-3-fenil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3,5]tiadiazin-7-carbonitrilo 3:

A una solución de 6-(4-(*tert*-butil)fenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**2**, 0,1 g, 0,35 mmol) en etanol (5 ml) recogida en un tubo cerrado herméticamente, se le añadieron anilina (0,063 ml, 0,70 mmol), ácido acético (0,5 ml) y una solución de formalina (1,98 ml, 24,5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró, el sólido se lavó con agua, éter dietílico y se secó con succión para proporcionar el compuesto del título 8-(4-(*tert*-butil)fenil)-6-oxo-3-fenil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3,5]tiadiazin-7-carbonitrilo (**3** (ejemplo 5), 0,015 g, 11 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 1,28 (s, 9H). pureza por HPLC: 99,03 %

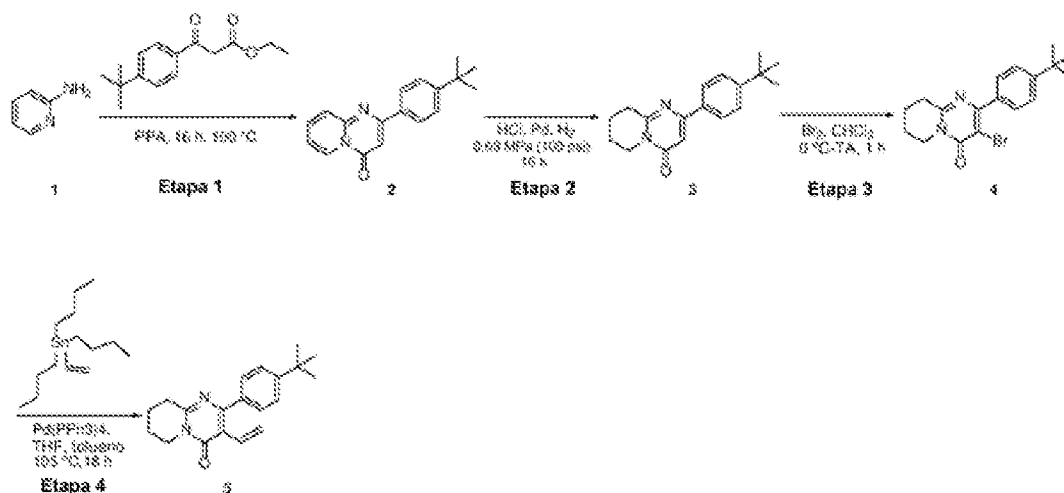
35

Tabla 2: Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente:

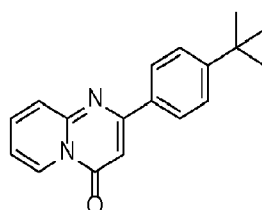
Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
6**		8-(4-(<i>tert</i> -butil)fenil)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3,5]tiadiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 7,83 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 2,50 (d, <i>J</i> = 20,0 Hz, 3H), 1,30 (s, 9H). pureza por HPLC: 98,62 %
7**		8-(4-(<i>tert</i> -butil)fenil)-3-etil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3,5]tiadiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 7,82 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 2,75-2,70 (c, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,08 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H). pureza por HPLC: 99,20 %
8**		8-(6-(<i>tert</i> -butil)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3,5]tiadiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 8,95 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, <i>J</i> = 2,0 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,33 (s, 9H). pureza por HPLC: 99,42 %
9**		8-(6-(<i>tert</i> -butil)piridin-3-il)-3-etil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3,5]tiadiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 8,95 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 2,76-2,70 (c, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,08 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H). pureza por HPLC: 99,91 %
10**		8-(2-(<i>tert</i> -butil)pirimidin-5-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3,5]tiadiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 9,16 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,38 (s, 9H). pureza por HPLC: 98,65 %
11**		8-(2-(<i>tert</i> -butil)pirimidin-5-il)-3-etil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3,5]tiadiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 9,15 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 2,75-2,70 (c, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,08 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H). pureza por HPLC: 99,84 %
** Ejemplos de referencia			

Ejemplos 12-14 (Ejemplos de referencia)

Preparación de 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, 3-bromo-2-(4-(*terc*-butil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona y 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-3-vinil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



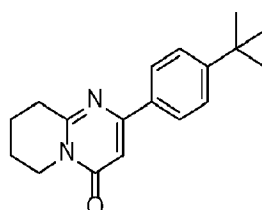
Etapa 1:



Preparación de 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona **2**:

A una solución de piridin-2-amina (**1**, 3,6 g, 38,2 mmol) en ácido polifosfórico (100 g) se le añadió 3-(4-(*terc*-butil)fenil)-3-oxopropanoato de etilo (9,49 g, 38,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio lentamente (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**2** (**ejemplo 12**), 4 g, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 1,31 (s, 9H). (M+H) calculado: 279,14; encontrado (M+H): 279,1, pureza por HPLC: 99,66 %

Etapa 2:



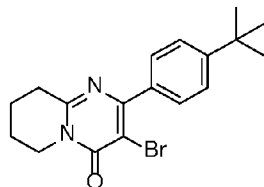
Preparación de 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona **3**:

A una solución de 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**2**, 4,3 g) en una solución 6 N de ácido clorhídrico (50 ml) se le añadió paladio sobre carbono (0,8 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de hidrógeno 0,69 MPa (100 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 1 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título

2 2-(4-(*tert*-butil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**3**, 1,7 g, en bruto) en forma de un sólido de color blanquecino. (M+H) calculado: 283,17; encontrado (M+H): 283,2

Etapas 3:

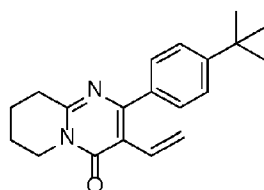
5



Preparación de 3-bromo-2-(4-(*tert*-butil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona **4**:

- 10 A una solución de 2 2-(4-(*tert*-butil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**3**, 1,7 g, 6 mmol) en cloroformo (30 ml) se le añadió bromo (0,37 ml, 7,2 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía
- 15 en columna sobre gel de sílice usando metanol al 1 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título 3-bromo-2-(4-(*tert*-butil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**4** (**ejemplo 13**), 1,9 g, 87,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 3,89-3,86 (m, 2H), 2,85-2,82 (m, 2H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,29 (s, 9H). (M+H) calculado: 363,28; encontrado (M+H): 363,1, pureza por HPLC: 99,66 %
- 20

Etapas 4:



- 25 Preparación de 2-(4-(*tert*-butil)fenil)-3-vinil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona **5**:

Una solución agitada de 3-bromo-2-(4-(*tert*-butil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**4**, 0,15 g, 0,41 mmol) y tributil(vinil)estano (0,19 g, 0,62 mmol) en una mezcla de tolueno:tetrahidrofurano (6 ml, 1:1) se purgó con nitrógeno durante 5 min. A continuación, se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,024 g, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Inertsil ODS 3V (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil (A): amoníaco al 0,1 % en agua, fase móvil (B): acetonitrilo, caudal: 1,0 ml/min, T/% de B: 0/20, 10/80, 25/90, 27/20, 30/20) para proporcionar el compuesto del título 2-(4-(*tert*-butil)fenil)-3-vinil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**5** (**ejemplo 14**), 0,03 g, 23,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,47 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6,45-6,34 (m, 2H), 5,28-5,25 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 2H), 2,85-2,82 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,34 (s, 9H). (M+H) calculado: 309,19; encontrado (M+H): 309,7, pureza por HPLC: 99,88 %

30

35

40

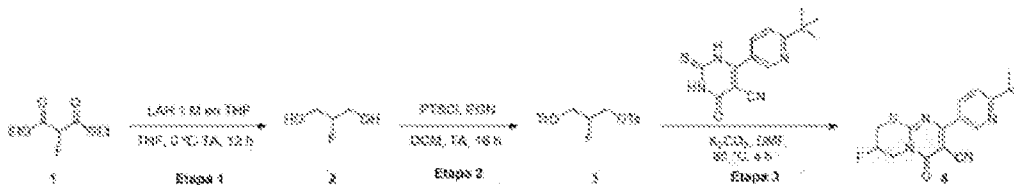
Tabla 3: Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente:

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
15**		3-bromo-2-(6-(<i>tert</i> -butil)piridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,77 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7,97 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,90-3,87 (m, 2H), 2,86-2,83 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,33 (s, 9H). (M+H) calculado: 362,08; encontrado (M+H): 362,1, pureza por HPLC: 99,16 %
** Ejemplo de referencia			

Ejemplo 16

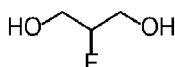
Preparación de 8-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-3-fluoro-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **4**

5



Etapa 1:

10



Preparación de 2-fluoropropano-1,3-diol **2**:

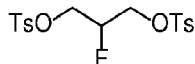
15

A una solución de 2-fluoromalonato de dietilo (**1**, 5,0 g, 28,06 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) enfriado a 0 °C se le añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (45 ml, 44,9 mmol, 1 M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Se añadió cuidadosamente agua (300 ml) y el pH se ajustó a 3 añadiendo una solución 1 M de ácido clorhídrico. A continuación, se concentró a la mitad del volumen al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título 2-fluoropropano-1,3-diol (**2**, 0,26 g, 10 % de rendimiento) en forma de un líquido de color parduzco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 4,79 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,58-3,38 (m, 5H).

20

Etapa 2:

25



Preparación de bis(4-metilbencenosulfonato de 2-fluoropropano-1,3-diilo **3**:

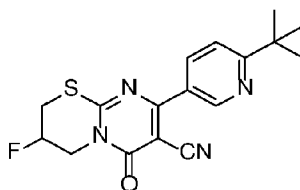
30

A una solución agitada de 2-fluoropropano-1,3-diol (**2**, 0,26 g, 2,76 mmol) y trietilamina (1,93 ml, 13,81 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,58 g, 8,28 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10 % en hexano para proporcionar el compuesto del título bis(4-metilbencenosulfonato) de 2-fluoropropano-1,3-diilo (**3**, 0,29 g, 26 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. (M+H) calculado: 403,06; encontrado (M+H): 403,1

35

Etapa 3:

40



Preparación de 8-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-3-fluoro-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **4**:

45

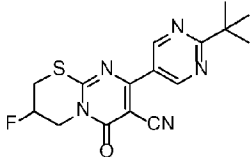
Una mezcla de 6-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**3**, 0,15 g, 0,52 mmol), bis(4-metilbencenosulfonato) de 2-fluoropropano-1,3-diilo (0,15 ml, 0,36 mmol) y trietilamina (0,9 ml, 62,85 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 ml) se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 40 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-3-fluoro-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-

50

b)[1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**4 (ejemplo 16)**), 0,045 g, 25 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 8,96 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,67 (d, $J = 44,8$ Hz, 1H), 4,74 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,85-3,57 (m, 3H), 1,34 (s, 9H). (M+H) calculado: 345,11; encontrado (M+H): 345,1, pureza por HPLC: 99,68 %

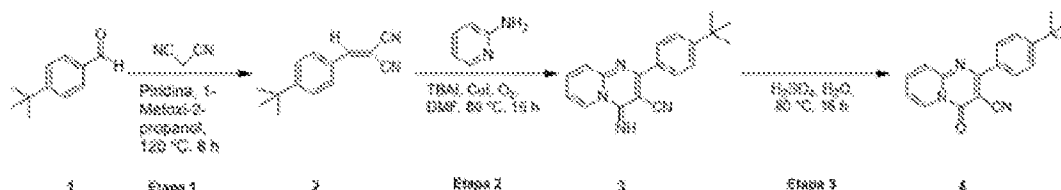
5

Tabla 4: El siguiente compuesto se preparó mediante el método descrito anteriormente:

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
17		8-(2-(<i>tert</i> -butil)pirimidin-5-il)-3-fluoro-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 9,17 (s, 2H), 5,68 (d, $J = 44,8$ Hz, 1H), 4,77 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,86-3,58 (m, 3H), 1,38 (s, 9H); (M+H) calculado: 346,11, encontrado (M+H): 346,1, pureza por HPLC: 99,66 %

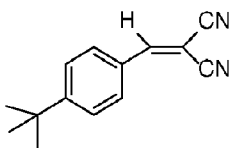
Ejemplo 18 (Ejemplo de referencia)

10 Preparación de 2-(4-(*tert*-butil)fenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo 4



Etapa 1:

15

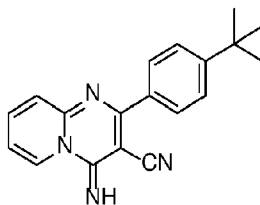


Preparación de 2-(4-(*tert*-butil)encilideno)malononitrilo **2**:

20 A una solución de 4-(*tert*-butil)benzaldehído (**1**, 1 g, 6,16 mmol) en 1-metoxi-2-propanol (7 ml) se le añadieron malononitrilo (0,40 g, 6,16 mmol) y piridina (0,97 ml, 12,32 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el 1-metoxi-2-propanol. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 5 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 2-(4-(*tert*-butil)encilideno)malononitrilo (**2**, 1,29 g, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,47 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 1,29 (s, 9H).

25

Etapa 2:



30

Preparación de 2-(4-(*tert*-butil)fenil)-4-imino-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo **3**:

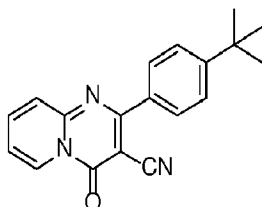
35 A una solución de 2-(4-(*tert*-butil)encilideno)malononitrilo (**2**, 0,1 g, 0,47 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml), se le añadieron 2-amino piridina (0,04 g, 0,47 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (0,17 g, 0,47 mmol) y yoduro de cobre (0,009 g, 0,047 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con oxígeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h en una atmósfera de oxígeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 60 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 2-(4-(*tert*-

40

butil)fenil)-4-imino-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo (**3**, 0,02 g, 13 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,08 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,32 (s, 9H). (M+H) calculado: 303,15; encontrado (M+H): 303,2, pureza por HPLC: 99,74 %

5

Etapa 3:



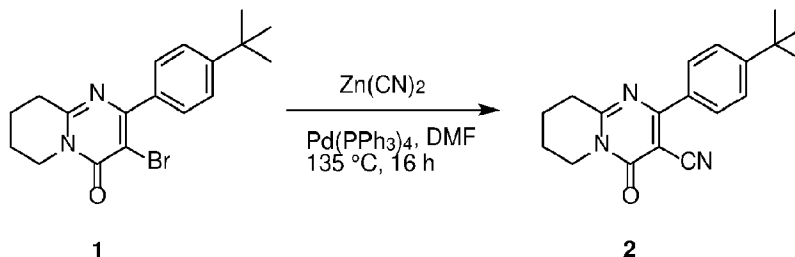
10 Preparación de 2-(4-(*tert*-butil)fenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo **4**:

A una solución de 2-(4-(*tert*-butil)fenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo (**3**, 0,1 g, 0,32 mmol) en agua (10 ml) se le añadió ácido sulfúrico (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 40 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 2-(4-(*tert*-butil)fenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo (**4** (ejemplo 18), 0,012 g, 12 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,93-7,87 (m, 3H), 7,61-7,55 (m, 3H), 1,33 (s, 9H). (M+H) calculado: 304,14; encontrado (M+H): 304,0, pureza por HPLC: 99,91 %

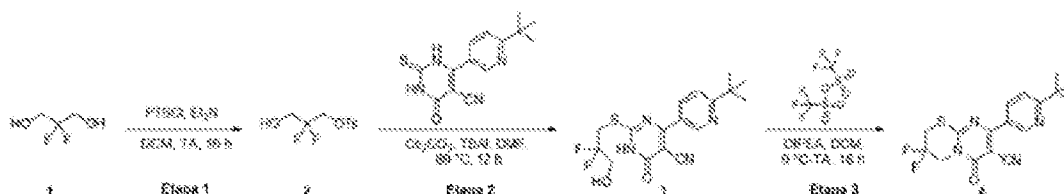
20

Tabla 5: Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente:

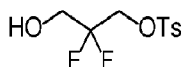
Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
19**		2-(6-(<i>tert</i> -butil)piridin-3-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 9,08 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 9,04 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,28-8,25 (m, 2H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H). (M+H) calculado: 305,13, encontrado (M+H): 305,1, pureza por HPLC: 99,20 %
20**		2-(2-(<i>tert</i> -butil)pirimidin-5-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 9,26 (s, 2H), 9,12 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,30 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H). (M+H) calculado: 306,13, encontrado (M+H): 306,1, pureza por HPLC: 99,65 %
21 **		2-(6-(<i>tert</i> -butil)piridin-3-il)-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 9,22 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,38 (s, 9H). (M+H) calculado: 319,15, encontrado (M+H): 319,1, pureza por HPLC: 99,33 %
22**		2-(2-(<i>tert</i> -butil)pirimidin-5-il)-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 9,34 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). (M+H) calculado: 320,14, encontrado (M+H): 320,1, pureza por HPLC: 99,13 %
** Ejemplos de referencia			

Ejemplo 23 (Ejemplo de referencia)Preparación de 2-(4-(*tert*-butil)fenil)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo **2**

A una solución de 3-bromo-2-(4-(*tert*-butil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**1**, 0,15 g, 0,41 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadieron cianuro de cinc (0,048 g, 0,41 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,047 g, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice seguida de HPLC preparativa (condiciones analíticas: columna: Inertsil ODS 3V (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil (A): amoníaco al 0,1 % en agua, fase móvil (B): acetonitrilo, caudal: 1,0 ml/min, T/% de B: 0/20, 10/80, 25/90, 27/20, 30/20) para proporcionar el compuesto del título 2-(4-(*tert*-butil)fenil)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo (**2** (ejemplo 23)), 0,015 g, 12 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,85 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,96 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,90 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,81 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,31 (s, 9H). (M+H) calculado: 308,17; encontrado (M+H): 308,2, pureza por HPLC: 99,89 %

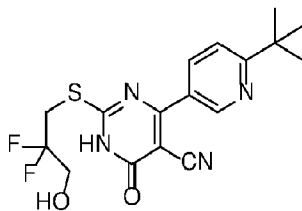
Ejemplo 24Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3,3-difluoro-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirrido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **4**:

Etapa 1:

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2,2-difluoro-3-hidroxipropilo **2**:

A una solución agitada de 2,2-difluoropropano-1,3-diol (**1**, 2 g, 17,84 mmol) y trietilamina (12,4 ml, 89,22 mmol) en diclorometano (80 ml) se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (2 g, 10,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 15 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 4-metilbencenosulfonato de 2,2-difluoro-3-hidroxipropilo (**2**, 1,4 g, 29 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,61 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 14,0 Hz, 2H), 3,63-3,55 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).

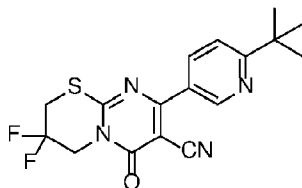
Etapa 2:



5 Preparación de 4-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-2-((2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)tio)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo **3**:

A una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 2,2-difluoro-3-hidroxiopropilo (**2**, 1,37 g, 5,16 mmol), 6-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-4-oxo-2-tio-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (1,85 g, 6,46 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (1,19 g, 3,23 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (60 ml), se le añadió carbonato de cesio (4,2 g, 12,92 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 12 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título 4-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-2-((2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)tio)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo (**3**, 0,61 g, 25 % de rendimiento) en forma de un sólido de color parduzco. (M+H) calculado: 381,11; encontrado (M+H): 381,1

Etapa 3:

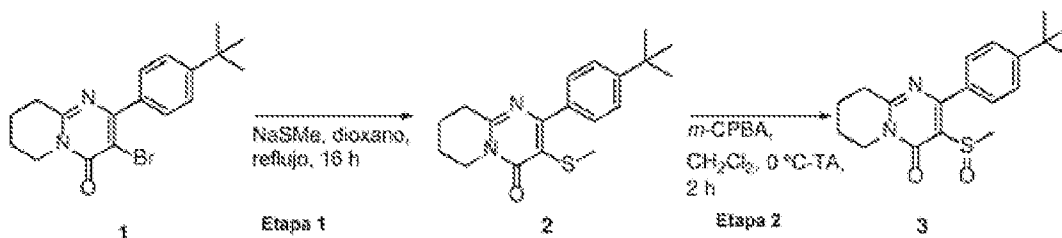


20 Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3,3-difluoro-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **4**:

A una solución agitada de 4-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-2-((2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)tio)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo (**3**, 0,35 g, 0,92 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,8 ml, 4,6 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió anhídrido trifílico (0,39 ml, 2,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 35 % en hexano seguida de HPLC preparativa [columna: Inertsil ODS 3V (250 mm x 4,6 mm x 5 mic); fase móvil (A): amoníaco al 0,1 % en agua, fase móvil (B): acetonitrilo; caudal: 1,0 ml/min; T/% de B: 0/20, 10/70, 25/80, 27/20, 30/20] para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3,3-difluoro-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**4** (ejemplo 24), 0,03 g, 9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 8,98 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,47 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,92 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H). (M+H) calculado: 363,1; encontrado (M+H): 363,1, pureza por HPLC: 98,21 %

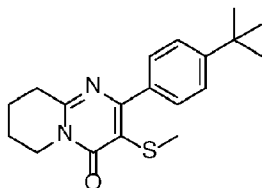
Ejemplos 25 y 26 (Ejemplos de referencia)

40 Preparación de 2-(4-(*tert*-butil)fenil)-3-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona y 2-(4-(*tert*-butil)fenil)-3-(metilsulfinil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



45

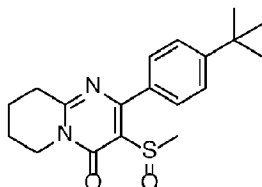
Etapla 1:



Preparación de 2-(4-(*tert*-butil)fenil)-3-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona **2**:

A una solución agitada de 3-bromo-2-(4-(*tert*-butil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**1**, 0,48 g, 1,3 mmol) en 1,4 dioxano (50 ml) se le añadió tiometóxido de sodio (0,28 g, 3,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 2-(4-(*tert*-butil)fenil)-3-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**2** (**ejemplo 25**), 0,400 g, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,85 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,88 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 1,79 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,29 (s, 9H). (M+H) calculado: 329,16, encontrado (M+H): 329,2, pureza por HPLC: 99,58 %

Etapla 2:

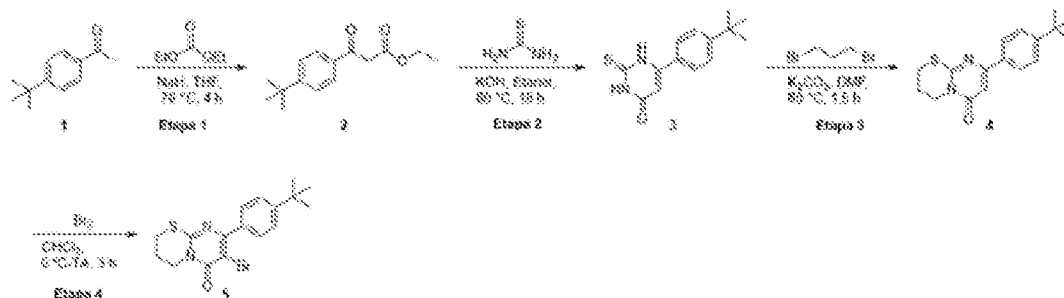


Preparación de 2-(4-(*tert*-butil)fenil)-3-(metilsulfinil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona:

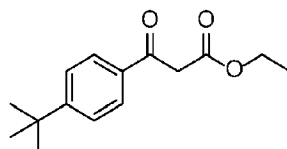
A una solución agitada de 2-(4-(*tert*-butil)fenil)-3-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**2**, 0,07 g, 0,21 mmol) en diclorometano (5 ml) enfriado a 0 °C se le añadió en porciones ácido metacloroperbenzoico (0,028 g, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 60 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 2-(4-(*tert*-butil)fenil)-3-(metilsulfinil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**3** (**ejemplo 26**), 0,032 g, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,86 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,92-2,85 (m, 2H), 1,93-1,91 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 2H), 1,30 (s, 9H). (M+H) calculado: 345,16; encontrado (M+H): 345,1, pureza por HPLC: 98,00 %

Tabla 6: Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente:

Número de ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
27		8-(6-(<i>tert</i> -butil)piridin-3-il)-7-(metiltio)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,88 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 4,16 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,21 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 2,27-2,20 (m, 5H), 1,39 (s, 9H). (M+H) calculado: 348,11, encontrado (M+H): 348,1, pureza por HPLC: 99,23 %

Ejemplo 28 (Ejemplo de referencia)Preparación de 7-bromo-8-(4-(*tert*-butil)fenil)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona 5

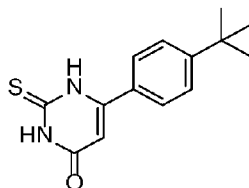
Etapa 1:

Preparación de 3-(4-(*tert*-butil)fenil)-3-oxopropanoato de etilo **2**:

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (2,4 g, 59,61 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió carbonato de dietilo (9,63 ml, 79,49 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota 1-(4-(*tert*-butil)fenil)etan-1-ona (1,363 ml, 19,87 mmol) durante un período de 30 minutos y se calentó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con hielo picado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 3-(4-(*tert*-butil)fenil)-3-oxopropanoato de etilo (**2**, 4,8 g, 97 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. (M+H) calculado: 249,1; encontrado (M+H): 249,1

20

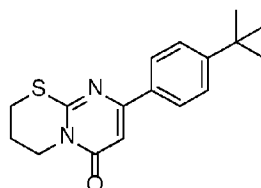
Etapa 2:

Preparación de 6-(4-(*tert*-butil)fenil)-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona **3**:

A una mezcla agitada de 3-(4-(*tert*-butil)fenil)-3-oxopropanoato de etilo (**2**, 2,9 g, 11,67 mmol) y tiourea (0,89 g, 11,67 mmol) en etanol (40 ml) se le añadió hidróxido de potasio (0,65 g, 11,67 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título 6-(4-(*tert*-butil)fenil)-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona (**3**, 3 g, en bruto). (M+H) calculado: 261,1; encontrado (M+H): 261,1

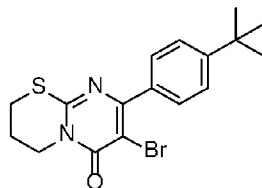
35

Etapa 3:

Preparación de 8-(4-(*tert*-butil)fenil)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona **4**:

Una mezcla de 6-(4-(*tert*-butil)fenil)-2-tio-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona (**3**, 3 g, 11,52 mmol), 1,3-dibromopropano (1,2 ml, 11,52 mmol) y carbonato de potasio (4,78 g, 34,56 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se calentó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 35 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(4-(*tert*-butil)fenil)-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona (**4**, 1,92 g, 55 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. (M+H) calculado: 301,1; encontrado (M+H): 301,1

Etapas 4:

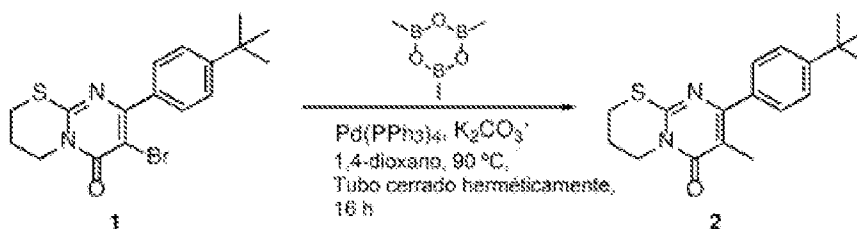


15 Preparación de 7-bromo-8-(4-(*tert*-butil)fenil)-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona **5**:

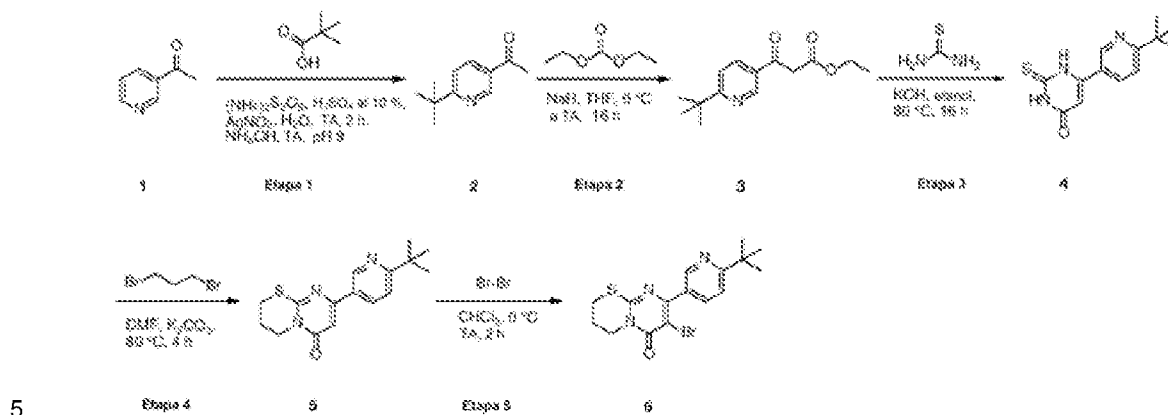
A una solución agitada de 8-(4-(*tert*-butil)fenil)-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona (**4**, 1,92 g, 6,39 mmol) en cloroformo (20 ml) se le añadió gota a gota bromo (0,36 ml, 7,03 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (250 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se lavó con éter dietílico y n-pentano para proporcionar el compuesto del título 7-bromo-8-(4-(*tert*-butil)fenil)-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona (**5** (ejemplo 28), 2,3 g, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,02 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,2 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,2 (s a, 2H), 1,29 (s, 9H). (M+H) calculado: 381,1; encontrado (M+H): 381,1, pureza por HPLC: 99,96 %

Ejemplo 29 (Ejemplo de referencia)

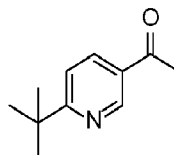
30 Preparación de 8-(4-(*tert*-butil)fenil)-7-metil-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona **2**



A una solución agitada de 7-bromo-8-(4-(*tert*-butil)fenil)-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona (**1**, 0,15 g, 0,39 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadieron tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0,045 g, 0,039 mmol) y carbonato de potasio (0,16 g, 1,18 mmol) en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min. A continuación, se añadió 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0,083 ml, 0,59 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(4-(*tert*-butil)fenil)-7-metil-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona (**2** (ejemplo 29), 0,058 g, 46 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 7,46-7,4 (m, 4H), 3,98 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,18 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,18 (s a, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,29 (s, 9H). (M+H) calculado: 315,1; encontrado (M+H): 315,1, pureza por HPLC: 99,94 %

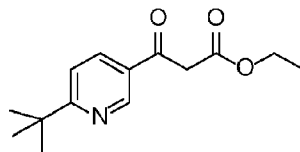
Ejemplo 30Preparación de 7-bromo-8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona **6**

Etapa 1:

Preparación de 1-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)etan-1-ona **2**:

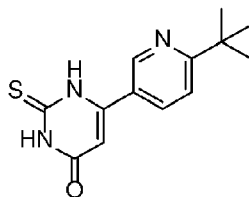
A una solución de 1-(piridin-3-il)etan-1-ona (**1**, 10 g, 82,54 mmol), ácido piválico (42 g, 412,71 mmol), nitrato de plata (2,8 g, 16,52 mmol) en ácido sulfúrico acuoso al 10 % (90 ml) se le añadió persulfato de amonio (37,64 g, 165,31 mmol) disuelto en agua (200 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se basificó con una solución acuosa de amoníaco a pH 9 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 1-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)etan-1-ona (**2**, 13,0 g, 89 % de rendimiento) en forma de un líquido de color amarillo. (M+H) calculado: 118,12; encontrado (M+H): 118,2

Etapa 2:

Preparación de 3-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-oxopropanoato de etilo **3**:

A una solución de 1-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)etan-1-ona (**2**, 13 g, 73,34 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se le añadió hidruro de sodio (7,5 g, 220 mmol) a 0 °C. Después de 15 min, se le añadió gota a gota carbonato de dietilo (37,32 g, 293 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 20 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 3-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-oxopropanoato de etilo (**3**, 10,0 g, 50 % de rendimiento) en forma de un líquido de color amarillo. (M+H) calculado: 250,14; encontrado (M+H): 250,2

Etapa 3:



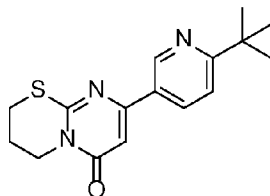
Preparación de 6-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona **4**:

5

A una solución de 3-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-oxopropanoato de etilo (**3**, 5,0 g, 20 mmol) en etanol (100 ml) se le añadieron tiourea (1,5 g, 20 mmol) e hidróxido de potasio (1,12 g, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el etanol y el producto en bruto obtenido se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título 6-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona (**4**, 1,4 g, 26 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. (M+H) calculado: 262,09; encontrado (M+H): 262,2

10

Etapa 4:



15

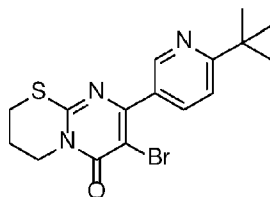
Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona **5**:

A una solución de 6-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona (**4**, 0,15 g, 0,51 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se le añadieron 1,3-dibromopropano (0,07 ml, 0,63 mmol) y carbonato de potasio (0,21 g, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 35 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona (**5**, 0,15 g, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. (M+H) calculado: 302,12; encontrado (M+H): 302,1

20

25

Etapa 5:



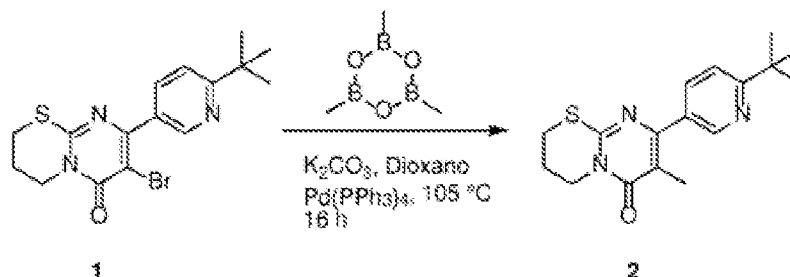
30

Preparación de 7-bromo-8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona **6**:

A una solución de 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona (**5**, 0,15 g, 0,49 mmol) en cloroformo (10 ml) se le añadió gota a gota bromo (0,04 ml, 0,74 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 7-bromo-8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona (**6**, (**ejemplo 30**) 0,027 g, 14 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,74 (s, 1H), 7,94 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,03 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,21 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,21 (s, 2H), 1,32 (s, 9H). (M+H) calculado: 380,04; encontrado (M+H): 380,0, pureza por HPLC: 99,91 %

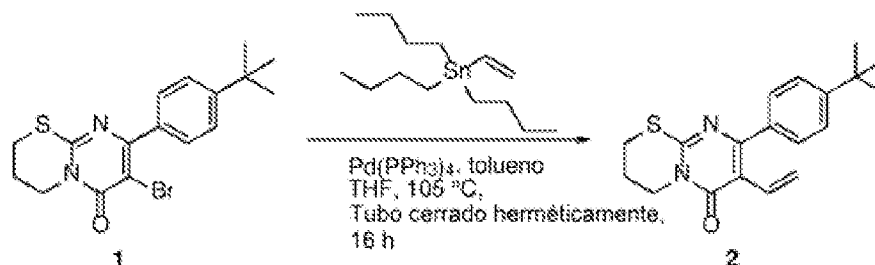
35

40

Ejemplo 31Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-7-metil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona **2**

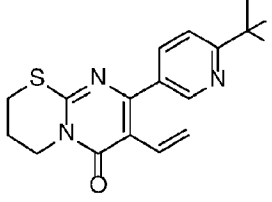
A una solución de 7-bromo-8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona (**1**, 0,17 g, 0,44 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadieron carbonato de potasio (0,18 g, 1,32 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,046 g, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min y a continuación se añadió 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0,084 g, 0,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-7-metil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona (**2** (ejemplo 31), 0,035 g, 25 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,83-7,81 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,99 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,27-3,17 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,32 (s, 9H). (M+H) calculado: 316,14; encontrado (M+H): 316,3, pureza por HPLC: 99,86 %

Tabla 9: El siguiente compuesto se preparó mediante el método descrito anteriormente:

Ejemplo 32 (Ejemplo de referencia)Preparación de 8-(4-(*tert*-butil)fenil)-7-vinil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona **2**:

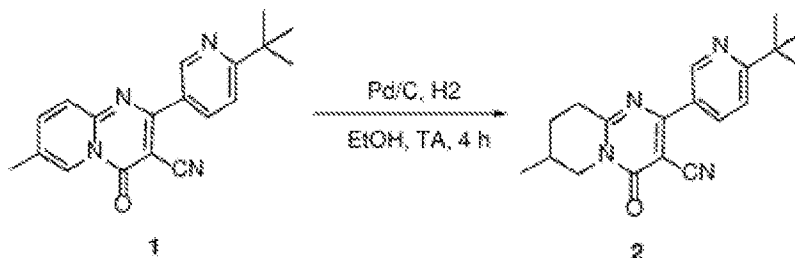
A una solución agitada de 8-(4-(*tert*-butil)fenil)-7-metil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona (**1**, 0,2 g, 0,52 mmol) en una mezcla de tolueno:tetrahidrofurano (5 ml, 1:1) se le añadieron tributil(vinil)estano (0,23 ml, 0,79 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,061 g, 0,052 mmol) en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min y a continuación se calentó a 105 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 35 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(4-(*tert*-butil)fenil)-7-vinil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona (**2**(ejemplo 32) 0,085 g, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 7,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,23 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,2 (s, 2H), 1,29 (s, 9H). (M+H) calculado: 327,1; encontrado (M+H): 327,1, pureza por HPLC: 99,14 %

Tabla 7: Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente:

Número de ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
33		8-(6-(<i>tert</i> -butil)piridin-3-il)-7-vinil-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,53 (s, 1H), 7,77 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,32 (t, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H), 5,30-5,27 (m, 1H), 4,02 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,21 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 2,21 (s a, 2H), 1,32 (s, 9H). (M+H) calculado: 328,14; encontrado (M+H): 328,1; pureza por HPLC: 99,12 %

Ejemplo 34 (Ejemplo de referencia)

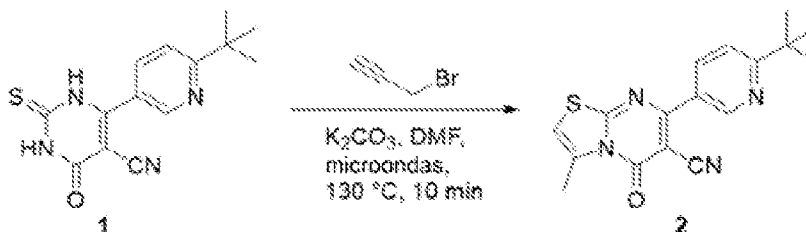
- 5 Preparación de 2-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-7-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo **2**



- 10 A una solución agitada de 2-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo (**1**, 0,11 g) en etanol (6 ml) se le añadió cuidadosamente paladio sobre carbono (0,025 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h en una atmósfera de hidrógeno usando un globo. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna seguida de HPLC preparativa (condiciones analíticas: columna: Inertsil ODS 3V (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil (A): amoníaco al 0,1 % en agua, fase móvil (B): acetonitrilo, caudal: 1,0 ml/min, T/% de B: 0/10, 10/80, 25/90, 27/10, 30/10) para proporcionar el compuesto del título 2-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-7-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo (**2** (ejemplo 34), 0,025 g, 22 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,99 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 3,04-3,01 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 323,18; encontrado (M+H): 323,2; pureza por HPLC: 99,82 %

Ejemplo 35 (Ejemplo de referencia)

- 25 Preparación de 7-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo **2**

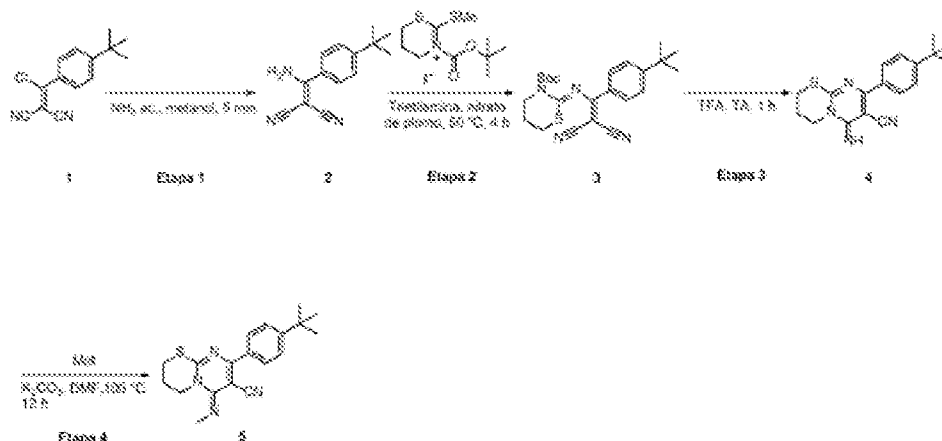


- 30 A una mezcla agitada de 6-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**1**, 0,1 g, 0,349 mmol) y carbonato de potasio (0,048 g, 0,349 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml), se le añadió 3-bromoprop-1-ina (0,032 ml, 0,349 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 10 min en condiciones de irradiación con microondas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 35 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 7-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo (**2** (ejemplo 35), 0,01 g, 5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 8,99 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J*₁ = 1,6 Hz, *J*₂ = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H),

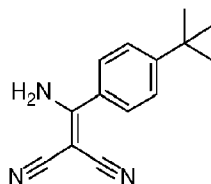
2,48 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). (M+H) calculado: 325,1; encontrado (M+H): 325,2, pureza por HPLC: 99,76 %

Ejemplos 36 y 37 (Ejemplo de referencia)

- 5 Preparación de 8-(4-(*tert*-butil)fenil)-6-imino-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **4** y (Z)-8-(4-(*tert*-butil)fenil)-6-(metilimino)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **5**



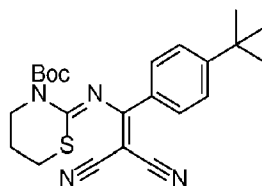
- 10 Etapa 1:



Preparación de 2-(amino(4-(*tert*-butil)fenil)metileno)malononitrilo **2**:

- 15 A una solución de 2-((4-(*tert*-butil)fenil)clorometileno)malononitrilo (**1**, 0,9 g) en metanol (16 ml), se le añadió amoníaco acuoso al 25 % (8 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se evaporó completamente y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 2-(amino(4-(*tert*-butil)fenil)metileno)malononitrilo (**2**, 1 g, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. (M+H) calculado: 224,1; (M+H) encontrado: 224,1

Etapa 2:

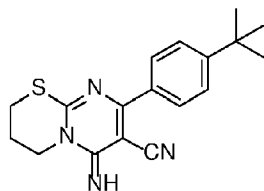


- 25

Preparación de (Z)-2-((1-(4-(*tert*-butil)fenil)-2,2-dicianovinil)imino)-1,3-tiazinano-3-carboxilato de 2 *tert*-butilo **3**:

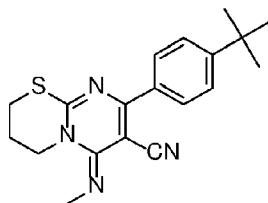
- 30 A una solución de 2-(amino(4-(*tert*-butil)fenil)metileno)malononitrilo (**2**, 0,9 g, 4 mmol) y yoduro de 3-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(metiltio)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-3-ilo (0,99 g, 4 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadieron trietilamina (2,78 ml, 20 mmol) y nitrato de plomo (1,98 g, 6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (25 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar el (Z)-2-((1-(4-(*tert*-butil)fenil)-2,2-dicianovinil)imino)-1,3-tiazinano-3-carboxilato de 2 *tert*-butilo del título (**3**, 075 g, en bruto) en forma de una goma de color amarillo pálido. (M+H) calculado: 325,19; encontrado (M+H): 325,1

Etapa 3:

5 Preparación de 8-(4-(*tert*-butil)fenil)-6-imino-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **4**:

A una solución de (Z)-2-((1-(4-(*tert*-butil)fenil)-2,2-dicianovinil)imino)-1,3-tiazinano-3-carboxilato de 2 *tert*-butilo (**3**, 0,1 g) en diclorometano (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 5 % en diclorometano para proporcionar el 8-(4-(*tert*-butil)fenil)-6-imino-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo del título (**4** (**ejemplo 36**), 0,014 g, 14 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (s a, 1H), 4,02 (s a, 2H), 3,23-3,21 (m, 2H), 2,23 (s a, 2H), 1,29 (s, 9H). (M+H) calculado: 325,14; encontrado (M+H): 325,1, pureza por HPLC: 99,72 %

Etapa 4:



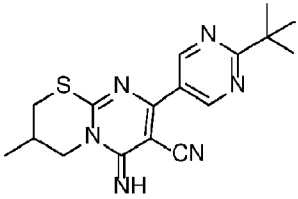
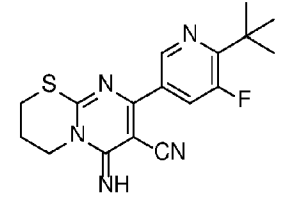
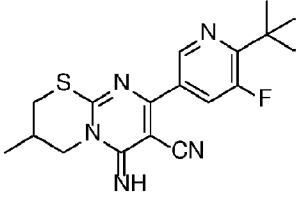
20

Preparación de (Z)-8-(4-(*tert*-butil)fenil)-6-(metilimino)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **5**:

A una solución de 8-(4-(*tert*-butil)fenil)-6-imino-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**4**, 0,15 g, 0,46 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadieron carbonato de potasio (0,19 g, 1,38 mmol) y yoduro de metilo (0,28 ml, 4,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Inertsil ODS 3V (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil (A): amoníaco al 0,1 % en agua, fase móvil (B): acetonitrilo, caudal: 1,0 ml/min, T/% de B: 0/10, 10/70, 25/80, 27/10, 30/10) para proporcionar el compuesto del título (Z)-8-(4-(*tert*-butil)fenil)-6-(metilimino)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**5** (**ejemplo 37**), 0,013 g, 8,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,91-3,89 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,27-3,15 (m, 2H), 2,17 (s a, 2H), 1,29 (s, 9H). (M+H) calculado: 339,16; encontrado (M+H): 339,2, pureza por HPLC: 99,21 %

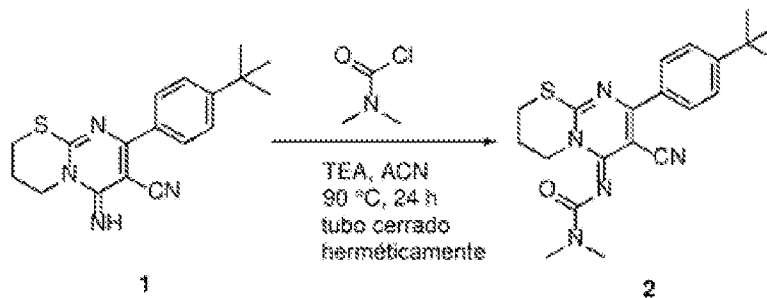
Tabla 8 Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente:

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
38		8-(6-(<i>tert</i> -butil)piridin-3-il)-6-imino-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,88 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,04 (s a, 2H), 3,27-3,23 (m, 2H), 2,23 (s a, 2H), 1,32 (s, 9H). (M+H) calculado: 326,14; encontrado (M+H): 326,1, pureza por HPLC: 98,90 %

39		8-(2-(<i>tert</i> -butil)pirimidin-5-il)-6-imino-3-metil-3,4-dihidro-2H,6H-pirrido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,21-9,25 (s a, 1H), 9,20 (s, 2H), 4,19 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,28 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 3,16 (t, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,16 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). 1H se fusionó con el pico residual de DMSO. (M+H) calculado: 341,15; encontrado (M+H): 341,2, pureza por HPLC: 99,16 %
40		8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-6-imino-3,4-dihidro-2H,6H-pirrido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,74 (s, 1H), 7,93 (dd, <i>J</i> ₁ = 1,6 Hz, <i>J</i> ₂ = 12,8 Hz, 1H), 7,58 (s a, 1H), 4,00 (s a, 2H), 3,24 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,23 (s, 2H), 1,38 (s, 9H). (M+H) calculado: 344,13; encontrado (M+H): 344,3, pureza por HPLC: 98,29 %
41		8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-6-imino-3-metil-3,4-dihidro-2H,6H-pirrido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,74 (s, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> ₁ = 1,2 Hz, <i>J</i> ₂ = 12,8 Hz, 1H), 7,44 (s a, 1H), 4,35 (d, <i>J</i> = 14,8 Hz, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,19 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 3,05 (t, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 2,36-2,31 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 358,14; encontrado (M+H): 358,1, pureza por HPLC: 99,45 %

Ejemplo 42 (Ejemplo de referencia)

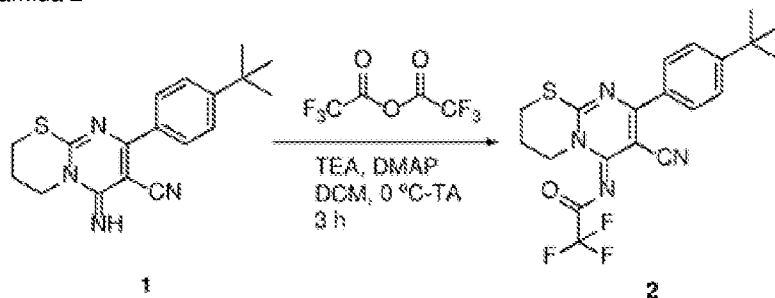
Preparación de (Z)-3-(8-(4-(*tert*-butil)fenil)-7-ciano-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ilideno)-1,1-dimetilurea **2**



A una solución de 8-(4-(*tert*-butil)fenil)-6-imino-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**1**, 0,15 g, 0,46 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió trietilamina (1,2 ml, 9,25 mmol) en una atmósfera inerte seguido de cloruro carbámico de dimetil (0,42 ml, 4,62 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 100 % para proporcionar el compuesto del título (Z)-3-(8-(4-(*tert*-butil)fenil)-7-ciano-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ilideno)-1,1-dimetilurea (**2** (ejemplo 42), 0,05 g, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,01 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,22-3,27 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,25-2,30 (m, 2H), 1,29 (s, 9H). (M+H) calculado: 396,18; encontrado (M+H): 396,2, pureza por HPLC: 98,67 %

Ejemplo 43 (Ejemplo de referencia)

Preparación de (Z)-N-(8-(4-(*terc*-butil)fenil)-7-ciano-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ilideno)-2,2,2-trifluoroacetamida **2**



5

1**2**

A una solución de 8-(4-(*terc*-butil)fenil)-6-imino-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**1**, 0,1 g, 0,308 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadieron trietilamina (0,92 g, 0,925 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,02 g, 0,024 mmol) y anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0,97 g, 0,426 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 70 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (Z)-N-(8-(4-(*terc*-butil)fenil)-7-ciano-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ilideno)-2,2,2-trifluoroacetamida (**2** (**ejemplo 43**), 0,056 g, 43,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,24 (s a, 2H), 3,32 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,31 (s a, 2H), 1,31 (s, 9H). (M+H) calculado: 421,12; encontrado (M+H): 421,1, pureza por HPLC: 99,49 %

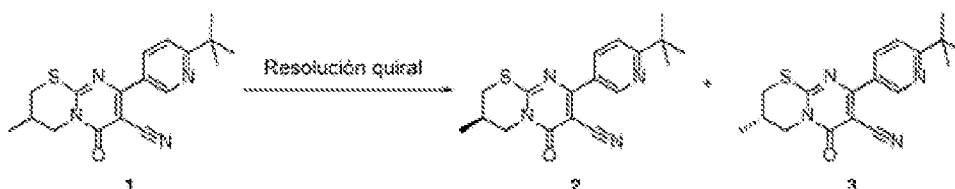
10

15

Ejemplos 44 y 45

20

Preparación de (R)-8-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2** y (S)-8-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**



25

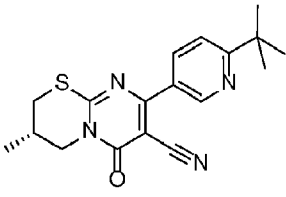
1**2****3**

La resolución quiral se realizó usando la condición analítica: columna: CHIRALPAK IC (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil: metil *terc*-butil éter:etanol con dietilamina al 0,1 % (50:50), caudal: 1,0 ml/min. Los datos analíticos para los enantiómeros se dan a continuación.

30

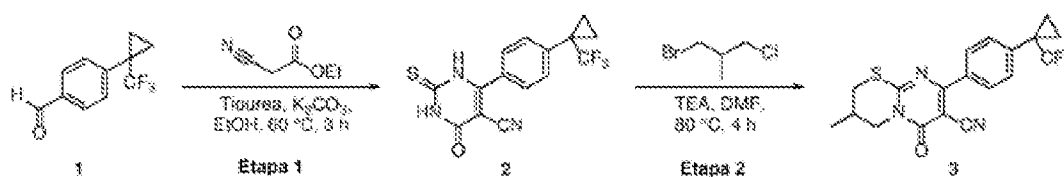
Tabla 9: Los siguientes compuestos se separaron mediante el método descrito anteriormente

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
44		(R)-8-(6-(<i>terc</i> -butil)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,94 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (dd, <i>J</i> ₁ = 1,6 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,27 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 1H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,23 (s a, 1H), 3,07 (t, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 2,37-2,30 (m, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 341,14; encontrado (M+H): 341,1, pureza por HPLC quiral: 99,99 %

45		(S)-8-(6-(<i>terc</i> -butil)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,94 (s, 1H), 8,16 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,27 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,23 (s a, 1H), 3,07 (t, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 2,35-2,31 (m, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 341,14; encontrado (M+H): 341,1, pureza por HPLC quiral: 99,39 %
----	---	---	--

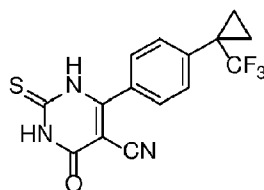
Ejemplo 46 (Ejemplo de referencia)

- Preparación de 3-metil-6-oxo-8-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**



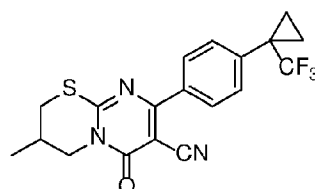
Etapa 1:

10

Preparación de 4-oxo-2-tioxo-6-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo **2**:

- Una mezcla de 4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzaldehído (**1**, 0,75 g, 3,5 mmol), tiourea (0,27 g, 3,5 mmol), 2-cianoacetato de etilo (0,39 ml, 3,5 mmol) y carbonato de potasio (1,45 g, 10,5 mmol) en etanol (50 ml) se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con agua (20 ml), se neutralizó con ácido acético y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 40 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 4-oxo-2-tioxo-6-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**2**, 0,28 g, 23 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo pálido. El material se llevó tal cual a la siguiente etapa.

- Etapa 2:



- Preparación de 3-metil-6-oxo-8-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**:

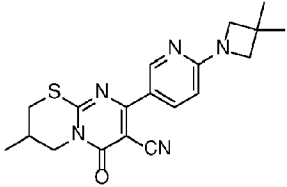
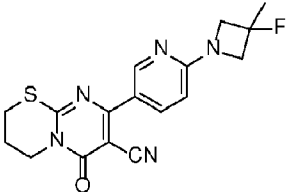
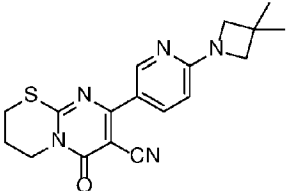
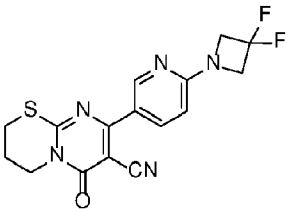
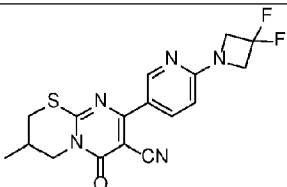
- Una mezcla de 4-oxo-2-tioxo-6-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**2**, 0,15 g, 0,44 mmol), 1-bromo-3-cloro-2-metilpropano (0,076 ml, 0,44 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,76 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se calentó a 80 °C durante 4 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 40 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 3-metil-6-oxo-8-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**3** (**ejemplo 46**), 0,03 g, 17 % de rendimiento) en forma de un

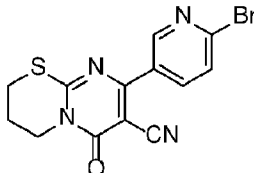
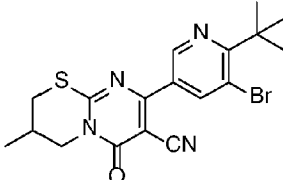
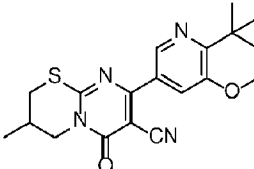
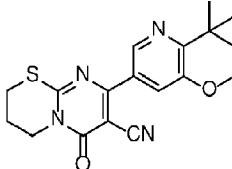
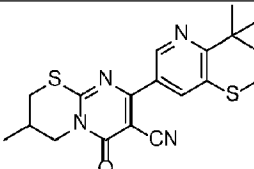
sólido de color blanquecino. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 7,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,27 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,46 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,22 (s a, 1H), 3,06 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,31 (s a, 1H), 1,38 (s a, 2H), 1,19 (s a, 2H), 1,12 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). (M+H) calculado: 392,1; encontrado (M+H): 392,1, pureza por HPLC: 99,74 %

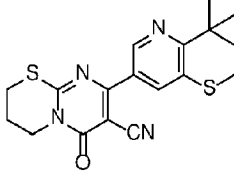
5

Tabla 10: Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente:

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
47**		6-oxo-8-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 7,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,25 (s a, 2H), 2,21 (s a, 2H), 1,38 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,19 (s a, 2H). (M+H) calculado: 378,08; Encontrado (M+H): 378,1, pureza por HPLC: 99,66 %
48		6-oxo-8-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,14 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,23 (s a, 2H). (M+H) calculado: 339,04; encontrado (M+H): 339, pureza por HPLC: 99,75 %
49		8-(2-(terc-butil)pirimidin-5-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 9,27 (s, 2H), 4,57-4,52 (m, 1H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,19-3,15 (m, 1H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,29 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). (M+H) calculado: 342,13; encontrado (M+H): 342,3, pureza por HPLC: 99,92 %
50		8-(6-(terc-butil)piridin-3-il)-4-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,93 (s, 1H), 8,14 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,08 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,00 (t, $J = 13,6$ Hz, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,25 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). (M+H) calculado: 341,14; encontrado (M+H): 341,2, pureza por HPLC: 97,3 %
51		8-(6-(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,71 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,25-4,10 (m, 5H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,34-2,30 (m, 1H), 1,63 (d, $J = 22$ Hz,

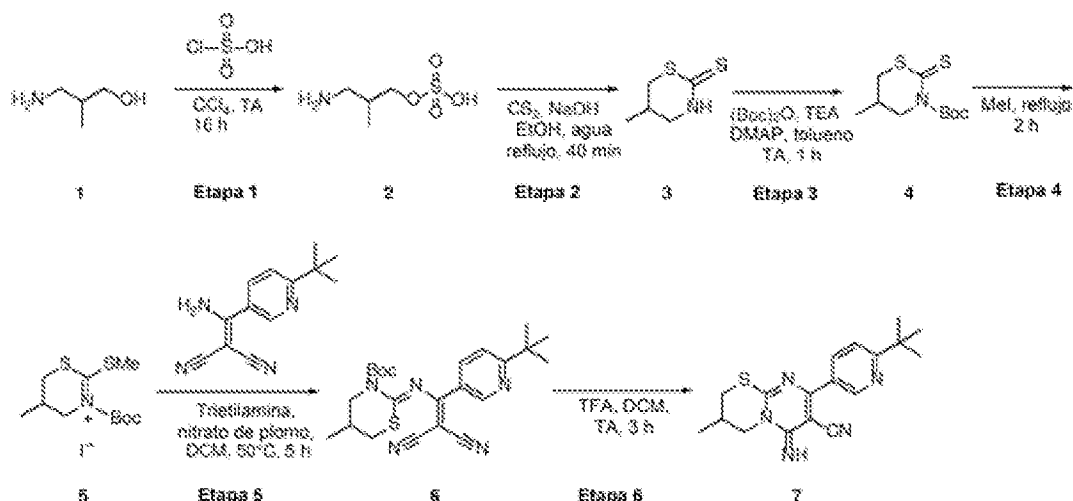
			3H), 1,11 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). (M+H) calculado: 372,12; encontrado (M+H): 372,2, pureza por HPLC: 98,70 %
52		8-(6-(3,3-dimetilazetidin-1-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,70 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 3,75 (s, 4H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,22-3,19 (m, 1H), 3,06-3,01 (m, 1H), 2,30 (s a, 1H), 1,28 (s, 6H), 1,11 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). (M+H) calculado: 368,15; encontrado (M+H): 368,2, pureza por HPLC: 99,61 %
53		8-(6-(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,71 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,21-4,10 (m, 4H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,15-3,14 (m, 2H), 2,19 (s a, 2H), 1,63 (d, $J = 22$ Hz, 3H). (M+H) calculado: 358,11; encontrado (M+H): 358,1, pureza por HPLC: 98,52 %
54		8-(6-(3,3-dimetilazetidin-1-il)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 9,2$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,24-3,23 (m, 2H), 2,19 (s a, 2H), 1,28 (s, 6H). (M+H) calculado: 354,13; encontrado (M+H): 354,3, pureza por HPLC: 99,79 %
55		8-(6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,72 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,53-4,47 (m, 4H), 3,99-3,97 (m, 2H), 3,27-3,24 (m, 2H), 2,30-2,05 (m, 2H). (M+H) calculado: 362,08; encontrado (M+H): 362,1, pureza por HPLC: 99,61 %
56		8-(6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,72 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,50 (t, $J = 12,4$ Hz, 4H), 4,24 (d, $J =$

			14 Hz, 1H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,07-3,02 (m, 1H), 2,31 (s a, 1H), 1,12 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). (M+H) calculado: 376,1; encontrado (M+H): 376,1, pureza por HPLC: 99,83 %
57		8-(6-bromopiridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,80 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,02 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,30-3,27 (m, 2H), 2,21 (s a, 2H). (M+H) calculado: 348,97; encontrado (M+H): 349,0, pureza por HPLC al 99,99 %
58		8-(5-bromo-6-(terc-butil)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,94 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,27 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,25 (s a, 1H), 3,08 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,32 (s a, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,13 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). (M+H) calculado: 419,05; encontrado (M+H): 419,1, pureza por HPLC: 99,79 %
59		8-(6-(terc-butil)-5-metoxipiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,49 (s a, 1H), 7,70 (s a, 1H), 4,26 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,44-3,50 (m, 1H), 3,23 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,06 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,31-2,34 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,12 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). (M+H) calculado: 371,1; encontrado (M+H): 371,2, pureza por HPLC: 99,43 %
60		8-(6-(terc-butil)-5-metoxipiridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,51 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,71 (s a, 1H), 4,02 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,22 (s a, 2H), 1,36 (s, 9H). (M+H) calculado: 357,1; encontrado (M+H): 357,1, pureza por HPLC: 99,88 %
61		8-(6-(terc-butil)-5-(metiltio)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,66 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,24 (s a,

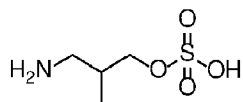
			¹ H), 3,08 (t, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,31-2,36 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). (M+H) calculado: 387,1, encontrado (M+H): 387,3, pureza por HPLC: 99,60 %
62		8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-(metiltio)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,56 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 8,07 (s a, 1H), 4,02 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,28 (s a, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,22 (s a, 2H), 1,47 (s, 9H). (M+H) calculado: 373,1, encontrado (M+H): 373,1, pureza por HPLC: 99,55 %
** Ejemplo de referencia			

Ejemplo 63

Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-6-imino-3-metil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **7**



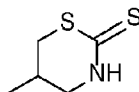
Etapa 1:



Preparación de hidrogenosulfato de 3-amino-2-metilpropilo **2**:

- 15 A una solución de 3-amino-2-metilpropan-1-ol (**1**, 4,4 g, 49,36 mmol) en tetracloruro de carbono (18 ml) enfriado a 0 °C se le añadió gota a gota ácido cloro sulfónico (3,31 ml, 49,85 mmol) usando un embudo de adición (altamente exotérmico) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se suspendió en metanol, se trituro, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título hidrogenosulfato de 3-amino-2-metilpropilo (**2**, 5,6 g, 67 % de rendimiento) en forma de un
- 20 sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,63 (s a, 3H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapla 2:



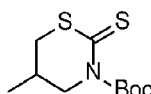
Preparación de 5-metil-1,3-tiazinano-2-tiona **3**:

5

A una suspensión de hidrogenosulfato de 3-amino-2-metilpropilo (**2**, 5,6 g, 33,09 mmol) y disulfuro de carbono (2,53 ml, 42,03 mmol) en etanol acuoso al 50 % (15,4 ml) enfriado a 0 °C se le añadió lentamente una solución de hidróxido de sodio (2,91 g, 72,81 mmol) en etanol acuoso al 50 % (7 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 40 min y se enfrió a temperatura ambiente dando como resultado la formación de cristales de color blanquecino. Los cristales se filtraron, se lavaron con agua enfriada con hielo y se secaron a alto vacío para proporcionar el compuesto del título 5-metil-1,3-tiazinano-2-tiona (**3**, 4,58 g, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido cristalino de color blanquecino. (M+H) calculado: 148,02; encontrado (M+H): 148

10

Etapla 3:



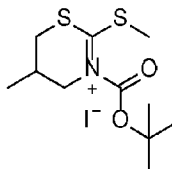
15

Preparación de 5-metil-2-tioxo-1,3-tiazinano-3-carboxilato de *terc*-butilo **4**:

A una solución de 5-metil-1,3-tiazinano-2-tiona (**3**, 4,57 g, 31,03 mmol) en tolueno (45 ml) se le añadieron trietilamina (4,32 ml, 31,03 ml), dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,13 ml, 31,03 mmol) y 4-dimetilaminopiridina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0,5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título 5-metil-2-tioxo-1,3-tiazinano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**4**, 6,7 g, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. (M+H) calculado: 248,07; encontrado (M+H): 148 (se observó masa de-Boc).

25

Etapla 4:



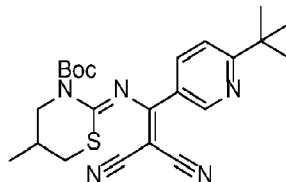
30

Preparación de yoduro de 3-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metil-2-(metiltio)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-3-io **5**:

Una mezcla de 5-metil-2-tioxo-1,3-tiazinano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**4**, 6,7 g) y yoduro de metilo (40 ml) se calentó a 45 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico (80 ml). El sólido cristalizado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar el compuesto del título yoduro de 3-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metil-2-(metiltio)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-3-io (**5**, 8,9 g, en bruto) en forma de un sólido de color blanquecino. (M+H) calculado: 390; encontrado (M+H): 162 (se observó masa de-Boc y de base libre).

35

Etapla 5:



40

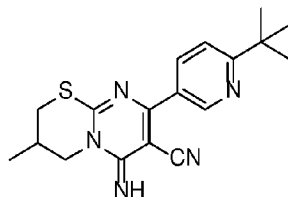
Preparación de (Z)-2-((1-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-2,2-dicianovinil)imino)-5-metil-1,3-tiazinano-3-carboxilato de *terc*-butilo **6**:

A una solución agitada de 2-(amino(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)metileno)malononitrilo (0,25 g, 1,10 mmol) y yoduro de 3-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metil-2-(metiltio)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-3-io (**5**, 0,57 g, 2,21 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió trietilamina (1,54 ml, 11,06 mmol) seguido de nitrato de plomo (1,09 g, 3,31 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 35 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (Z)-2-((1-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-2,2-

50

dicianovinil)imino)-5-metil-1,3-tiazinano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**6**, 0,45 g, 93 % de rendimiento) en forma de una goma de color parduzco. (M+H) calculado: 440,20; encontrado (M+H): 440,2

Etapas 6:



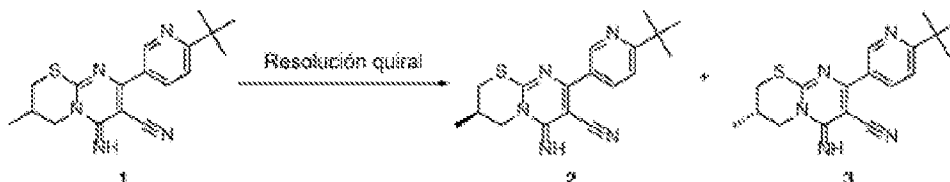
5

Preparación de 8-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-6-imino-3-metil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **7**:

- 10 A una solución agitada de (Z)-2-((1-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-2,2-dicianovinil)imino)-5-metil-1,3-tiazinano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**6**, 0,45 g) en diclorometano (6 ml) enfriado a 0 °C, se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con agua enfriada con hielo (20 ml), se basificó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se
- 15 secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 65 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-6-imino-3-metil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**7** (ejemplo 63), 0,13 g, 37 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,88 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (s a, 1H), 4,36 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 1H), 3,04 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,35 (s a, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,13 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 340,15; encontrado (M+H): 340,1, pureza por HPLC: 99,45 %
- 20

Ejemplos 64 y 65

- 25 Preparación de (R)-8-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-6-imino-3-metil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2** y (S)-8-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-6-imino-3-metil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**

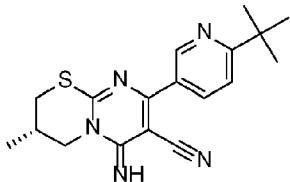


30

La resolución quiral se realizó usando la condición analítica: columna: CHIRALPAK IC (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil: metil *terc*-butil éter:etanol con dietilamina al 0,1 % (50:50), caudal: 1,0 ml/min. Los datos analíticos para los enantiómeros se dan a continuación.

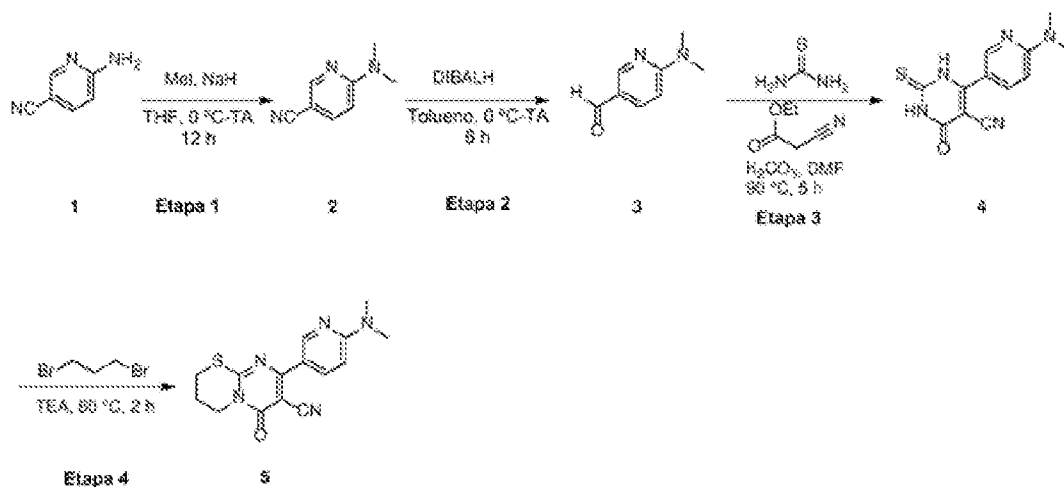
- 35 Tabla 11: Los siguientes compuestos se separaron mediante el método descrito anteriormente

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
64		(R)-8-(6-(<i>terc</i> -butil)piridin-3-il)-6-imino-3-metil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,88 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,36 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 1H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 1H), 3,05 (t, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 2,30 (s a, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 340,15; encontrado (M+H): 340,3, pureza por HPLC quiral: 99,91 %

65		(S)-8-(6-(<i>tert</i> -butil)piridin-3-il)-6-imino-3-metil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,88 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,09 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,36 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 1H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 1H), 3,05 (t, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 340,14; encontrado (M+H): 340,3, pureza por HPLC quiral: 98,28 %
----	---	---	--

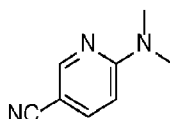
Ejemplo 66

5 Preparación de 8-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo



Etapa 1:

10

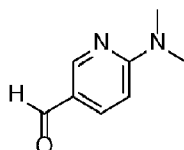


Preparación de 6-(dimetilamino)nicotinonitrilo **2**:

15 A una solución de 6-aminonicotinonitrilo (**1**, 8 g, 67,2 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió hidruro de sodio (8 g, 20 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. A continuación, a la mezcla de reacción se le añadió yoduro de metilo (20,9 ml, 33,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 6-(dimetilamino)nicotinonitrilo (**2**, 8,8 g, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. (M+H) calculado: 148,08; encontrado (M+H): 148,2

Etapa 2:

25

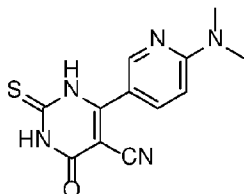


Preparación de 6-(dimetilamino)nicotinaldehído **3**:

30 A una solución de 6-(dimetilamino)nicotinonitrilo (**2**, 4 g, 27,2 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió hidruro de

- diisobutilaluminio (54 ml, 54,4 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 6-(dimetilamino)nicotinaldehído (**3**, 2,2 g, 55 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. (M+H) calculado: 151,08; encontrado (M+H): 151,1

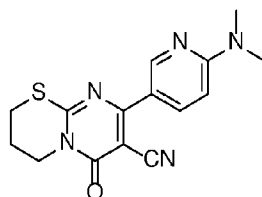
Etapa 3:



Preparación de 6-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo **4**:

- A una solución de 6-(dimetilamino)nicotinaldehído (**3**, 0,5 g, 3,33 mmol) en etanol (50 ml) se le añadieron tiourea (0,25 g, 3,3 mmol), ciano acetato de etilo (0,37 g, 3,3 mmol) y carbonato de potasio (2,76 g, 19,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con agua (10 ml) y se neutralizó con ácido acético. El sólido precipitado se filtró, se lavó con hexano y se secó con succión para proporcionar el compuesto del título 6-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**4**, 0,33 g, 33 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. (M+H) calculado: 274,07; encontrado (M+H): 274,0

Etapa 4:



- Preparación de 8-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **5**:

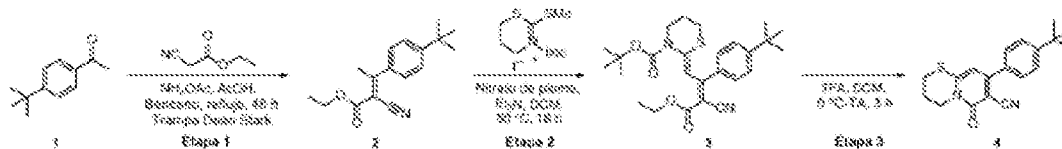
- A una solución de 6-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**4**, 0,1 g, 0,36 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml), trietilamina (0,37 ml, 2,65 mmol) se le añadieron 1,3 dibromo propano (0,04 ml, 0,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se lavó con pentano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**5** (ejemplo 66), 0,07 g, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,27-3,23 (m, 2H), 3,16 (s, 6H), 2,19 (m, 2H). (M+H) calculado: 314,10; encontrado (M+H): 314,1, pureza por HPLC: 99,20 %

Tabla 12: El siguiente compuesto se preparó mediante el método descrito anteriormente:

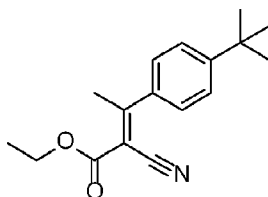
Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
67		8-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,76 (s, 1H), 8,059 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,23 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,27-3,19 (m, 1H), 3,11 (s, 6H), 3,06-3,01 (m, 1H), 2,30 (s, 1H), 1,11 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3H). (M+H) calculado: 328,12; encontrado (M+H): 328,1. Pureza por HPLC: 99,58 %

Ejemplo 68 (Ejemplo de referencia)Preparación de 8-(4-(*tert*-butil)fenil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **4**

5



Etapa 1:



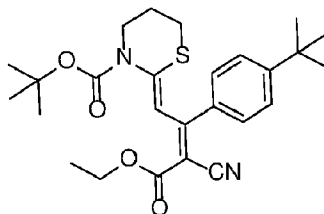
10

Preparación de (E)-3-(4-(*tert*-butil)fenil)-2-cianobut-2-enoato de etilo **2**:

A una solución de 1-(4-(*tert*-butil)fenil)etan-1-ona (**1**, 1 g, 5,67 mmol) en benceno (10 ml) se le añadieron cianoacetato de etilo (0,65 ml, 6,12 mmol), ácido acético (0,18 ml, 2,94 mmol) y acetato de amonio (0,09 g, 1,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C usando una trampa Dean-stark durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el benceno, el residuo se interrumpió con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 4 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (E)-3-(4-(*tert*-butil)fenil)-2-cianobut-2-enoato de etilo (**2**, 0,4 g, 26 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. (M+H) calculado: 272,16; encontrado (M+H): 272,2

20

Etapa 2:



25

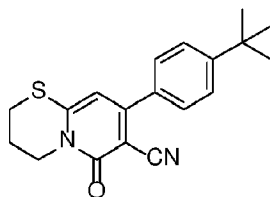
Preparación de (Z)-2-((E)-2-(4-(*tert*-butil)fenil)-3-ciano-4-etoxi-4-oxobut-2-en-1-ilideno)-1,3-tiazinano-3-carboxilato de *tert*-butilo **3**:

A una suspensión agitada de (E)-3-(4-(*tert*-butil)fenil)-2-cianobut-2-enoato de etilo (**2**, 0,3 g, 1,1 mmol), yoduro de 3-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(metiltio)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-3-io (0,55 g, 2,21 mmol) y trietilamina (1,54 ml, 11,0 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió nitrato de plomo (1,09 g, 3,31 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (3 x 25 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (Z)-2-((E)-2-(4-(*tert*-butil)fenil)-3-ciano-4-etoxi-4-oxobut-2-en-1-ilideno)-1,3-tiazinano-3-carboxilato de *tert*-butilo (**3**, 0,32 g, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. (M+H) calculado: 471,23; encontrado (M+H): 371,2 (se observó masa desprotegida con Boc).

35

40

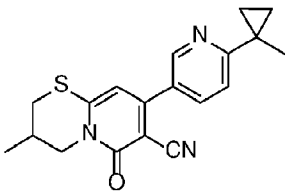
Etapa 3:

5 Preparación de 8-(4-(*tert*-butil)fenil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo 4

- A una solución agitada de (Z)-2-((E)-2-(4-(*tert*-butil)fenil)-3-ciano-4-etoxi-4-oxobut-2-en-1-ilideno)-1,3-tiazinano-3-carboxilato de *tert*-butilo (**3**, 0,05 g, 0,106 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h.
- La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 50 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(4-(*tert*-butil)fenil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**4** (ejemplo 68), 0,015 g, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,53 (s, 4H), 6,45 (s, 1H), 4,02 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,2 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,2 (s a, 2H), 1,3 (s, 9H). (M+H) calculado: 325,13; encontrado (M+H): 325,1, pureza por HPLC: 99,49 %

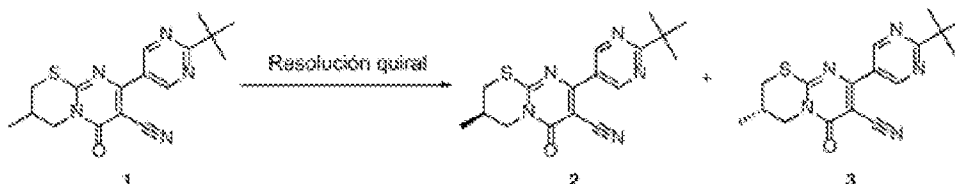
Tabla 13: Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente:

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
69 **		8-(6-(<i>tert</i> -butil)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 8,71 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,0 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,34 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,46-3,4 (m, 1H), 3,21 (dd, <i>J</i> ₁ = 3,6 Hz, <i>J</i> ₂ = 12,0 Hz, 1H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,3-2,26 (m, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,11 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 340,14, encontrado (M+H): 340,1, pureza por HPLC: 99,34 %
70 **		8-(6-(<i>tert</i> -butil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 8,71 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,0 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,03 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,21 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,2 (s a, 2H), 1,33 (s, 9H). (M+H) calculado: 326,12, encontrado (M+H): 326,1, pureza por HPLC: 99,81 %
71 **		8-(2-(<i>tert</i> -butil)pirimidin-5-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 8,98 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,34 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,25-3,21 (m, 1H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,3-2,27 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,11 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 341,14, encontrado (M+H): 341,2, pureza por HPLC: 99,67 %

72 **		3-metil-8-(6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,63 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,33 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,27-3,19 (m, 1H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,29-2,26 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,21-1,16 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 3H), 0,88-0,85 (m, 2H). (M+H) calculado: 338,12; encontrado (M+H): 338,1, pureza por HPLC: 99,96 %
** Ejemplos de referencia			

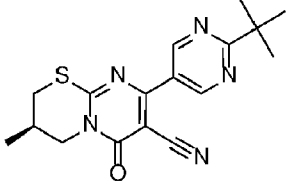
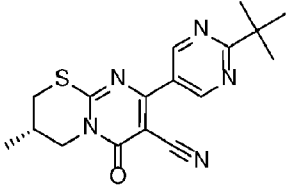
Ejemplos 73 y 74

- Preparación de (R)-8-(2-(*tert*-butil)pirimidin-5-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2** y (S)-8-(2-(*tert*-butil)pirimidin-5-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**



- La resolución quiral se realizó usando la condición analítica: Columna: CHIRALPAK IA (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil A: n-hexano, fase móvil B: dietilamina al 0,1 % en alcohol isopropílico, composición: 70:30, caudal: 1,0 ml/min. Los datos analíticos para los enantiómeros se dan a continuación.

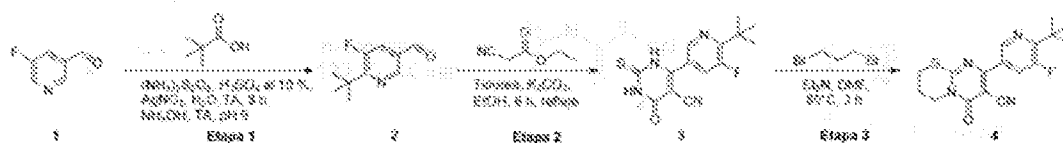
Tabla 14: Los siguientes compuestos se separaron mediante el método descrito anteriormente

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
73		(R)-8-(2-(<i>tert</i> -butil)pirimidin-5-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 9,15 (s, 2H), 4,28 (d, <i>J</i> = 14,8 Hz, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 3,26-3,25 (m, 1H), 3,08 (t, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 2,35-2,30 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 342,13; encontrado (M+H): 342,1, pureza por HPLC quiral: 99,81 %
74		(S)-8-(2-(<i>tert</i> -butil)pirimidin-5-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 9,15 (s, 2H), 4,28 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 3,27-3,24 (m, 1H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 342,13; encontrado (M+H): 342,1, pureza por HPLC quiral: 99,55 %

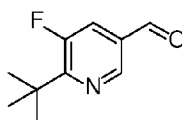
Ejemplo 75

Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **4**

5



Etapa 1:



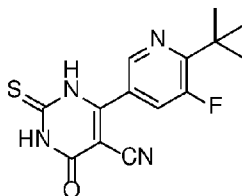
10

Preparación de 6-(*tert*-butil)-5-fluoronicotinaldehído **2**:

A una solución agitada de 5-fluoronicotinaldehído (**1**, 0,6 g, 4,79 mmol), ácido píválico (2,44 g, 23,9 mmol) y nitrato de plata (0,16 g, 0,959 mmol) en ácido sulfúrico acuoso al 10 % (5,5 ml) se le añadió una solución de persulfato de amonio (2,18 g, 9,59 mmol) en agua (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se basificó a pH 9 con amoníaco acuoso y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 6-(*tert*-butil)-5-fluoronicotinaldehído (**2**, 0,6 g, 70 %) en forma de un líquido de color pardo pálido. (M+H) calculado: 182,09; encontrado (M+H): 182,3

20

Etapa 2:



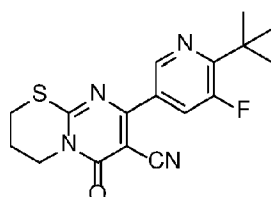
25

Preparación de 6-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo **3**:

Una mezcla de 6-(*tert*-butil)-5-fluoronicotinaldehído (**2**, 0,3 g, 1,65 mmol), tiourea (0,13 g, 1,65 mmol), 2-cianoacetato de etilo (0,19 ml, 1,65 mmol) y carbonato de potasio (1,14 g, 8,28 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con agua (10 ml), se neutralizó con ácido acético y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 55 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 6-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**3**, 0,2 g, 40 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. (M+H) calculado: 305,08; encontrado (M+H): 305,1

35

Etapa 3:



40

Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **4**:

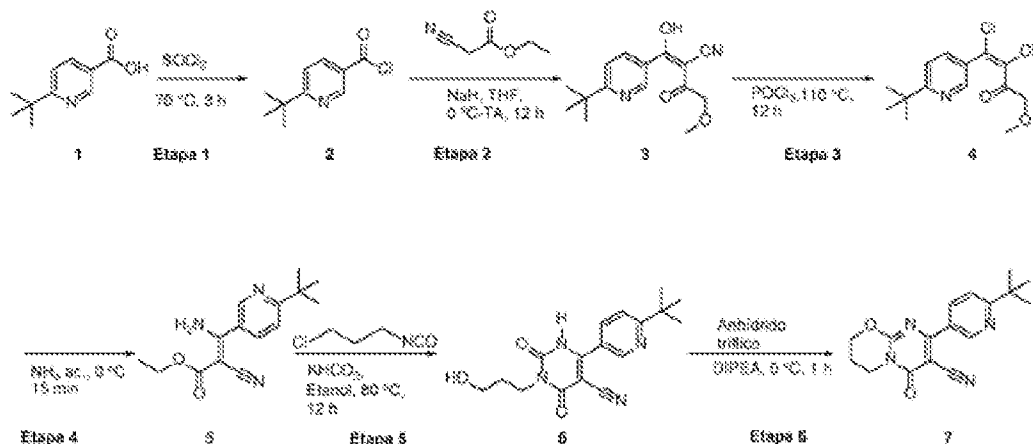
Una mezcla de 6-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**3**,

45

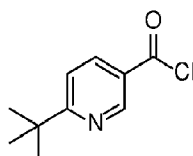
0,15 g, 0,49 mmol), 1,3-dibromopropano (0,1 g, 0,49 mmol) y trietilamina (0,28 ml, 1,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 45 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**4 (ejemplo 75)**), 0,02 g, 12,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 8,80 (s, 1H), 7,99 (dd, *J*₁ = 1,6 Hz, *J*₂ = 12,8 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,29 (s a, 2H), 2,22 (s a, 2H), 1,38 (s, 9H). (M+H) calculado: 345,11; encontrado (M+H): 345,1, pureza por HPLC: 99,99 %

Tabla 15: El siguiente compuesto se preparó mediante el método descrito anteriormente:

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
76		8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 8,80 (s, 1H), 8,0 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 4,27 (d, <i>J</i> = 14,0 Hz, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,27-3,24 (m, 1H), 3,07 (t, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 2,34-2,3 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 359,13, encontrado (M+H): 359,1, pureza por HPLC: 99,66 %

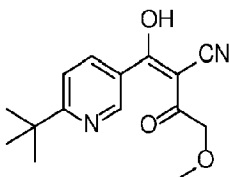
Ejemplo 77 (Ejemplo de referencia)Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]oxazin-7-carbonitrilo **7**

Etapa 1:

Preparación de cloruro de 6-(*tert*-butil)nicotinoilo **2**:

Una solución de ácido 6-(*tert*-butil)nicotínico (**1**, 1,8 g, 10,05 mmol) en cloruro de tionilo (20 ml) se calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó completamente y se secó para proporcionar el compuesto del título cloruro de 6-(*tert*-butil)nicotinoilo (**2**, 1,8 g, en bruto) en forma de un líquido de color parduzco. El producto en bruto se llevó tal cual a la siguiente etapa sin ninguna purificación.

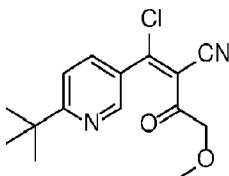
Etapa 2:



Preparación de (E)-2-((6-(*tert*-butil)piridin-3-il)(hidroxi)metileno)-4-metoxi-3-oxobutanonitrilo **3**:

A una solución de 2-cianoacetato de etilo (2,05 g, 18 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió hidruro de sodio (3,6 g, 90 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. A continuación, se añadió una solución de cloruro de 6-(*tert*-butil)nicotinoilo (**2**, 1,8 g, 9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título E)-2-((6-(*tert*-butil)piridin-3-il)(hidroxi)metileno)-4-metoxi-3-oxobutanonitrilo (**3**, 2,7 g, en bruto) en forma de un sólido de color parduzco. (M+H) calculado: 275,13; encontrado (M+H): 275,1

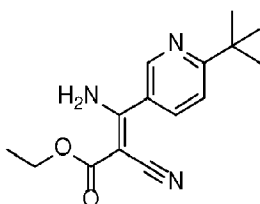
Etapa 3:



Preparación de (E)-2-((6-(*tert*-butil)piridin-3-il)clorometileno)-4-metoxi-3-oxobutanonitrilo **4**:

Una solución de E)-2-((6-(*tert*-butil)piridin-3-il)(hidroxi)metileno)-4-metoxi-3-oxobutanonitrilo (**3**, 2,8 g, 10,21 mmol) en cloruro de fosforilo (30 ml) se calentó a 110 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se evaporó completamente y se secó para proporcionar el compuesto del título (E)-2-((6-(*tert*-butil)piridin-3-il)clorometileno)-4-metoxi-3-oxobutanonitrilo (**4**, 2,7 g, en bruto) en forma de un líquido de color parduzco. El producto en bruto se llevó tal cual a la siguiente etapa sin ninguna purificación.

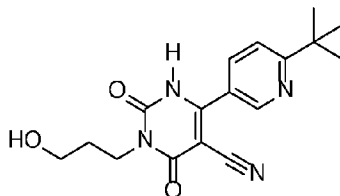
Etapa 4:



Preparación de (Z)-3-amino-3-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-2-cianoacrilato de etilo **5**:

Se trató (E)-2-((6-(*tert*-butil)piridin-3-il)clorometileno)-4-metoxi-3-oxobutanonitrilo (**4**, 2,7 g) con amoníaco acuoso (30 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se evaporó completamente y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (Z)-3-amino-3-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-2-cianoacrilato de etilo (**5**, 2 g, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. (M-H) calculado: 274,15; (M-H) encontrado: 274,2

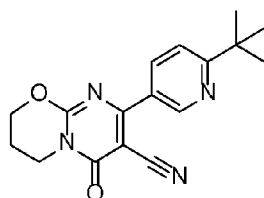
Etapa 5:



Preparación de 6-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxipropil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo **6**:

- 5 A una solución de (Z)-3-amino-3-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-2-cianoacrilato de etilo (**5**, 0,2 g, 0,73 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió 1-cloro-3-isocianatopropano (0,08 g, 0,73 mmol) seguido de bicarbonato de potasio (0,036 g, 3,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título 6-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxipropil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**6**, 0,03 g, 12,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.
- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,41 (s, 1 H), 8,78 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,47 (s a, 1H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,44 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,38 (s, 9H). (M+H) calculado: 329,15; encontrado (M+H): 329,2, pureza por HPLC: 99,30 %
- 15

Etapas 6:



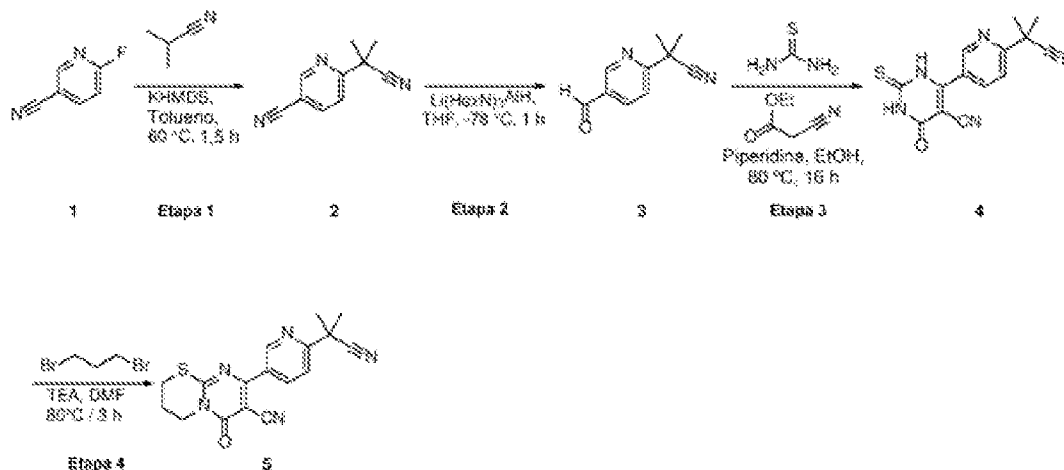
- 20 Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]oxazin-7-carbonitrilo **7**:

- A una solución agitada de 6-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-(3-hidroxipropil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**6**, 0,12 g, 0,36 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (0,33 ml, 1,8 mmol) y anhídrido trifílico (0,19 ml, 1 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 80 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]oxazin-7-carbonitrilo (**7** (ejemplo **77**), 0,035 g, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,95 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,56-4,54 (m, 2H), 3,89-3,86 (m, 2H), 2,21-2,18 (m, 2H), 1,33 (s, 9H). (M+H) calculado: 311,14; encontrado (M+H): 311,3, pureza por HPLC: 99,50 %
- 25
- 30
- 35

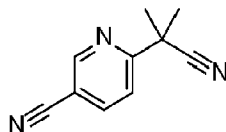
Ejemplo 78

Preparación de 8-(6-(2-cianopropan-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **4**

40



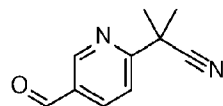
Etapa 1:



5 Preparación de 6-(2-ciano-2-metilpropan-2-il)nicotinonitrilo **2**:

A una solución de 6-fluoronicotinonitrilo (**1**, 4,0 g, 32,76 mmol) e isobutironitrilo (1,7 ml, 131 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de potasio (100 ml, 48 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con solución de salmuera (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 7 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 6-(2-ciano-2-metilpropan-2-il)nicotinonitrilo (**2**, 1,5 g, 27,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. (M+H) calculado: 172,08; encontrado (M+H): 172,1

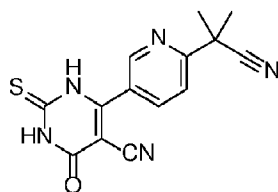
Etapa 2:



20 Preparación de 2-(5-formilpiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo **3**:

A una solución de 6-(2-ciano-2-metilpropan-2-il)nicotinonitrilo (**2**, 1,20 g, 7,00 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml), se le añadió gota a gota una solución de Li(HexN)₃AlH (70 ml, 35,04 mmol, 0,5 M en tetrahidrofurano) durante 15 min a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 2-(5-formilpiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (**3**, 0,25 g, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. (M+H) calculado: 175,08; encontrado (M+H): 175,1

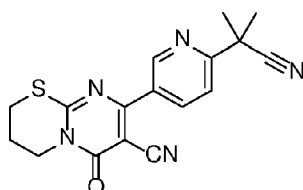
Etapa 3:



35 Preparación de 6-(6-(2-ciano-2-metilpropan-2-il)piridin-3-il)-4-oxo-2-tio-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo **4**:

A una solución de 2-(5-formilpiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (**3**, 0,1 g, 0,574 mmol) en etanol (10 ml), se le añadieron cianoacetato de etilo (0,064 g, 0,574 mmol), tiourea (0,043 g, 0,574 mmol) y piperidina (0,1 ml, 1,148 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título 6-(6-(2-ciano-2-metilpropan-2-il)piridin-3-il)-4-oxo-2-tio-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**4**, 0,19 g, en bruto) en forma de una goma de color pardo. (M-H) calculado: 296,07; (M-H) encontrado: 296,1

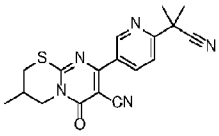
Etapa 4:



Preparación de 8-(6-(2-cianopropan-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **5**:

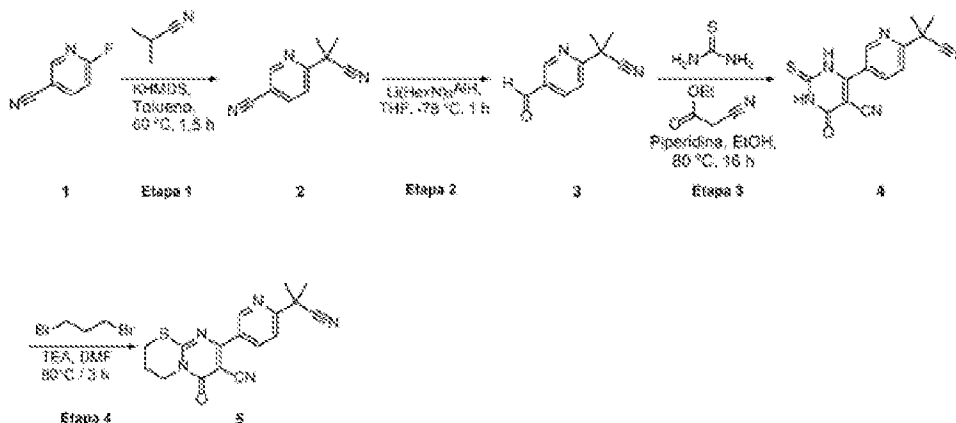
Una mezcla de 6-(6-(2-cianopropan-2-il)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxa-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**4**, 0,25 g, 0,84 mmol), 1,3-dibromopropano (0,34 ml, 3,36 mmol) y trietilamina (0,70 ml, 5,04 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 50 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(2-cianopropan-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**5** (ejemplo 78), 0,04 g, 14 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 9,00 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,04 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,30-3,27 (m, 2H), 2,27 (s a, 2H), 1,73 (s, 6H). (M+H) calculado: 338,1; encontrado (M+H): 338,1, pureza por HPLC: 96,85 %

Tabla 16: El siguiente compuesto se preparó mediante el método descrito anteriormente:

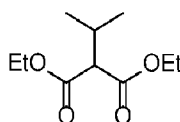
Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
79		8-(6-(2-cianopropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 9,00 (s a, 1H), 8,30 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,0 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,28 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,24 (s a, 1H), 3,08 (t, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H), 1,73 (s, 6H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). (M+H) calculado: 352,12; encontrado (M+H): 352,2, pureza por HPLC al 99,67 %

Ejemplo 80

Preparación de 8-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **5**



Etapa 1:

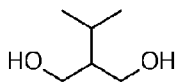


Preparación de 2-isopropilmalonato de dietilo **2**

A una solución agitada de malonato de dietilo (**1**, 4 g, 24,97 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió etóxido de sodio al 21 % en etanol (12,25 ml, 29,96 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, a la mezcla de reacción se le añadió 2-bromopropano (3,5 ml, 37,46 mmol) y se dejó en agitación a 85 °C durante 9,5 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro,

se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 5 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 2-isopropilmalonato de dietilo (**2**, 4,4 g, 87 %) en forma de un líquido incoloro. (M+H) calculado: 203,12; encontrado (M+H): 203,1

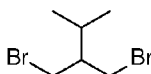
5 Etapa 2:



10 Preparación de 2-isopropilpropano-1,3-diol **3**

A una solución agitada de 2-isopropilmalonato de dietilo (**2**, 4,4 g, 21,76 mmol) en éter dietílico (50 ml) se le añadió gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio (45 ml, 43,53 mmol, 1 M en tetrahidrofurano) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a la misma temperatura durante 4 h, a continuación se calentó a 35 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 40 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 2-isopropilpropano-1,3-diol (**3**, 1,6 g, 62 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 4,19 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,45-3,34 (m, 4H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,28-1,22 (m, 1H), 0,84 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H).

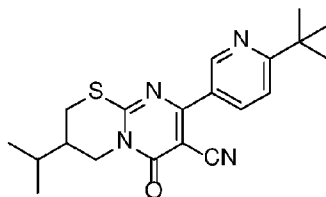
25 Etapa 3:



25 Preparación de 1-bromo-2-(bromometil)-3-metilbutano **4**:

Se puso 2-isopropilpropano-1,3-diol (**3**, 0,6 g, 5,07 mmol) en un matraz de fondo redondo de 2 bocas de 10 ml equipado con un condensador de reflujo que contenía un tubo protector de cloruro de calcio. El diol se calentó a 70 °C y se añadió tribromuro de fósforo (0,35 ml, 3,75 mmol), con agitación, a tal velocidad que se mantuviera la temperatura a 65-75 °C. La agitación y el calentamiento a 70 °C se continuaron durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua (20 ml) y se extrajo con éter (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio al 10 % y agua hasta la neutralidad a tornasol y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título 1-bromo-2-(bromometil)-3-metilbutano (**4**, 0,8 g, 65 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 3,73 (dd, *J*₁ = 4,0 Hz, *J*₂ = 10,4 Hz, 2H), 3,53 (dd, *J*₁ = 6,4 Hz, *J*₂ = 10,0 Hz, 2H), 1,86-1,79 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H), 0,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H).

40 Etapa 4:



45 Preparación de 8-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **5**:

Una mezcla de 6-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (0,1 g, 0,35 mmol), 1-bromo-2-(bromometil)-3-metilbutano (**4**, 0,09 g, 0,35 mmol) y trietilamina (0,28 ml, 1,39 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 40 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**5** (ejemplo 80), 0,065 g, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 8,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,63 (dd, *J*₁ = 9,2 Hz, *J*₂ = 14,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,18 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,0-1,97 (m, 1H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,33 (s, 9H), 0,96 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). (M+H) calculado: 369,17,

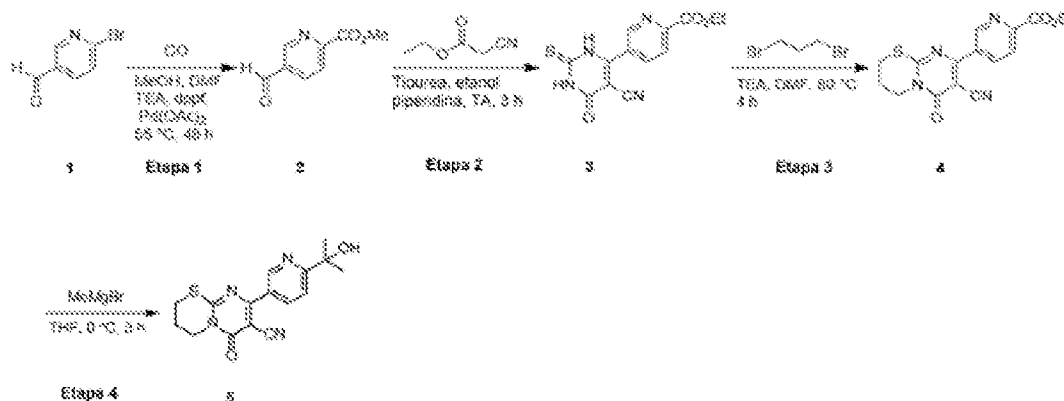
encontrado (M+H): 369,2, pureza por HPLC: 99,54 %

Tabla 17: El siguiente compuesto se preparó mediante el método descrito anteriormente:

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
81		8-(6-(<i>tert</i> -butil)piridin-3-il)-3-etil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 8,94 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,27 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,58 (dd, <i>J</i> ₁ = 9,6 Hz, <i>J</i> ₂ = 14,0 Hz, 1H), 3,32 (s a, 1H), 3,07 (t, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 2,13 (s a, 1H), 1,54-1,4 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 0,95 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H). (M+H) calculado: 355,15, encontrado (M+H): 355,3, pureza por HPLC: 99,27 %

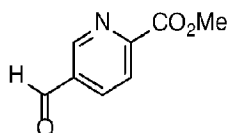
5 Ejemplos 82 y 83

Preparación 5-(7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-8-il)picolinato de etilo **4** y 8-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **5**



10

Etapa 1:



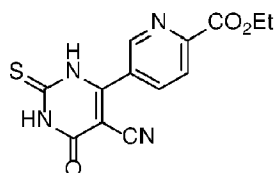
15

Preparación de 5-formilpicolinato de metilo **2**:

A una solución de 6-bromonicotinaldehído (**1**, 5,0 g, 26,88 mmol) en metanol (40 ml) y una mezcla de N,N-dimetilformamida (40 ml) se le añadieron trietilamina (7,45 ml, 53,76 mmol), acetato de paladio (0,15 g, 0,67 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,07 g, 0,01 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando monóxido de carbono gaseoso. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 48 h en una atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 45 % en hexano para proporcionar el compuesto del título metil 5-formilpicolinato (**2**, 3,5 g, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. (M+H) calculado: 166,15; encontrado (M+H): 166,1

25

Etapa 2:

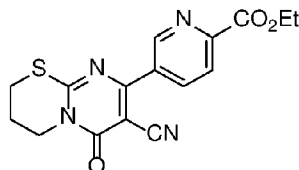


30

Preparación de 5-(5-ciano-6-oxo-2-tioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)picolinato de etilo **3**:

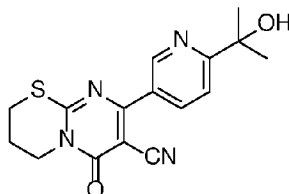
A una solución de 5-formilpicolinato de metilo (**2**, 1,2 g, 72,66 mmol) en etanol (40 ml) se le añadieron tiourea (0,54 g, 72,66 mmol), cianoacetato de etilo (0,76 ml, 72,66 mmol) y piperidina (1,48 ml, 145,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título 5-(5-ciano-6-oxo-2-tioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)picolinato de etilo (**3**, 0,9 g, en bruto) en forma de una goma de color parduzco. (M+H) calculado: 303,05; encontrado (M+H): 303,0

Etapa 3:

Preparación de 5-(7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-8-il)picolinato de etilo **4**:

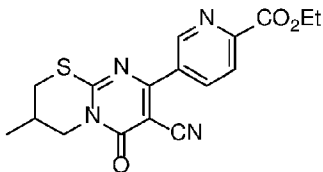
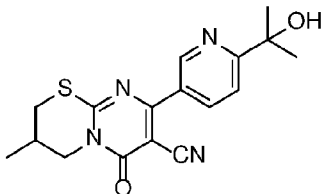
A una solución de 5-(5-ciano-6-oxo-2-tioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)picolinato de etilo (**3**, 0,85 g, 2,81 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml), se le añadieron 1,3-dibromopropano (0,32 ml, 3,09 mmol) y trietilamina (1,2 ml, 8,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna seguida de HPLC preparativa (condiciones analíticas: columna: Inertsil ODS 3V (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil (A): amoníaco al 0,1 % en agua, fase móvil (B): acetonitrilo, caudal: 1,0 ml/min, T/% de B: 0/20, 10/80, 25/90, 27/20, 30/20) para proporcionar el compuesto del título 5-(7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-8-il)picolinato de etilo (**4** (ejemplo 82) 0,25 g, 25 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,09 (s, 1H), 8,38 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,40-4,34 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,27 (s a, 2H), 2,22 (s, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). (M+H) calculado: 343,12; encontrado (M+H): 343,1, pureza por HPLC: 99,23 %

Etapa 4:

Preparación de 8-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **5**:

A una solución de 5-(7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-8-il)picolinato de etilo (**4**, 0,15 g, 0,45 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metil magnesio (0,34 ml, 0,68 mmol, 3 M en éter dietílico) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de cloruro de amonio (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice seguida de HPLC preparativa (condiciones analíticas: columna: Inertsil ODS 3V (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil (A): amoníaco al 0,1 % en agua, fase móvil (B): acetonitrilo, caudal: 1,0 ml/min, T/% de B: 0/20, 10/80, 25/90, 27/20, 30/20) para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**5** (ejemplo 83), 0,1 g, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,91 (s, 1H), 8,19 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,01 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,22 (s, 2H), 1,45 (s, 6H). 2H se fusionaron con el pico de DMSO-agua. (M+H) calculado: 329,10; encontrado (M+H): 329,1, pureza por HPLC: 99,34 %

Tabla 18: Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente:

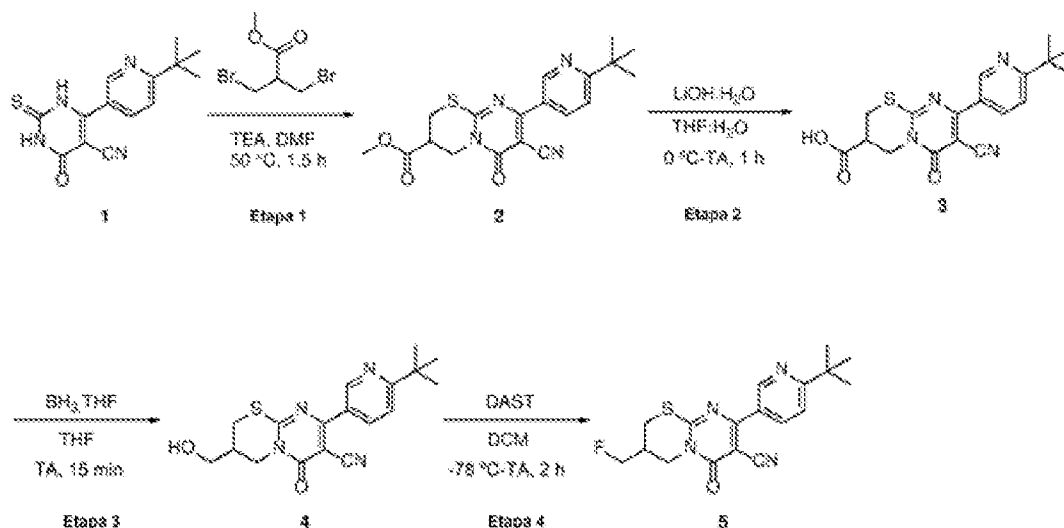
Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
84		5-(7-ciano-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-8-il)picolinato de etilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 9,09 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,40-4,34 (m, 2H), 4,28 (d, <i>J</i> = 14,0 Hz, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,27 (s a, 1H), 3,11-3,06 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,34 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,16 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 357,04; encontrado (M+H): 357,0, pureza por HPLC: 99,08 %
85		8-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 8,91 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,28 (d, <i>J</i> = 14,0 Hz, 1H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,23 (s a, 1H), 3,07 (t, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,45 (s, 6H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 343,10, encontrado (M+H): 343,0, pureza por HPLC: 99,40 %

Ejemplos 86-88

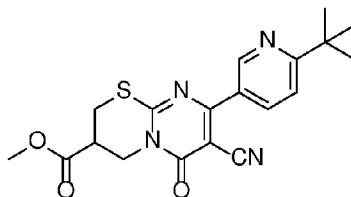
5

Preparación de 8-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-carboxilato de metilo 2, 8-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo 4 y 8-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-3-(fluorometil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo 5

10



Etapa 1:

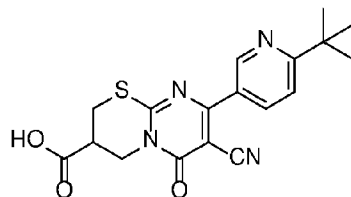


- 5 Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-carboxilato de metilo **2**

A una solución de 6-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**1**, 0,1 g, 0,34 mmol) y 3-bromo-2-(bromometil)propanoato de metilo (0,049 ml, 0,34 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió trietilamina (0,19 ml, 1,39 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 55 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-carboxilato de metilo (**2** Ejemplo 86), 0,08 g, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,95 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,29-4,17 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,62-3,54 (m, 2H), 3,48-4,3 (m, 1H), 1,33 (s, 9H). (M+H) calculado: 385,13; encontrado (M+H): 385,1, pureza por HPLC: 99,45 %

20

Etapa 2:

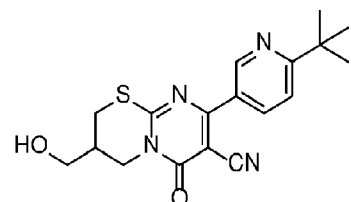


- 25 Preparación de ácido 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-carboxílico **3**:

A una solución de 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-carboxilato de metilo (**2**, 1,3 g, 3,38 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano:agua (24 ml, 5:1) enfriada a 0 °C, se le añadió hidróxido de litio monohidrato (0,42 g, 10,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml), se acidificó con ácido clorhídrico 1,5 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título ácido 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-carboxílico (**3**, 1,2 g, en bruto) en forma de un sólido de color blanquecino. (M+H) calculado: 371,11; encontrado (M+H): 371,2

35

Etapa 3:



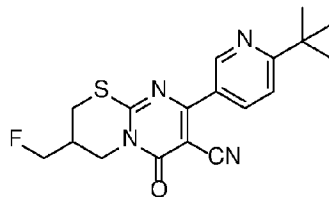
40

- Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **4**:

45 A una solución de ácido 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-carboxílico (**3**, 0,46 g, 1,24 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (4,97 ml, 4,97 mmol, 1 M en tetrahidrofurano) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 9 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirrido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**4** (ejemplo 87), 0,14 g, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,94 (s a, 1H), 8,15 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,02 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3,54-3,48 (m, 3H), 3,23 (s a, 1H), 3,12 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,28 (s a, 1H), 1,33 (s, 9H). (M+H) calculado: 357,13; encontrado (M+H): 357,1, pureza por HPLC: 98,86 %

Etapas 4:

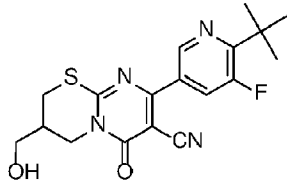


15 Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-(fluorometil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirrido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **5**:

A una solución agitada de 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirrido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**4**, 0,1 g, 0,28 mmol) en diclorometano (10 ml) enfriado a -78 °C, se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (0,074 ml, 0,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 50 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-(fluorometil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirrido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**5** (ejemplo 88) 0,015 g, 15 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,95 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,70-4,63 (m, 1H), 4,59-4,51 (m, 1H), 4,42 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,23-3,17 (m, 1H), 2,69 (s a, 1H), 1,33 (s, 9H). (M+H) calculado: 359,13; encontrado (M+H): 359,1, pureza por HPLC: 99,5 %

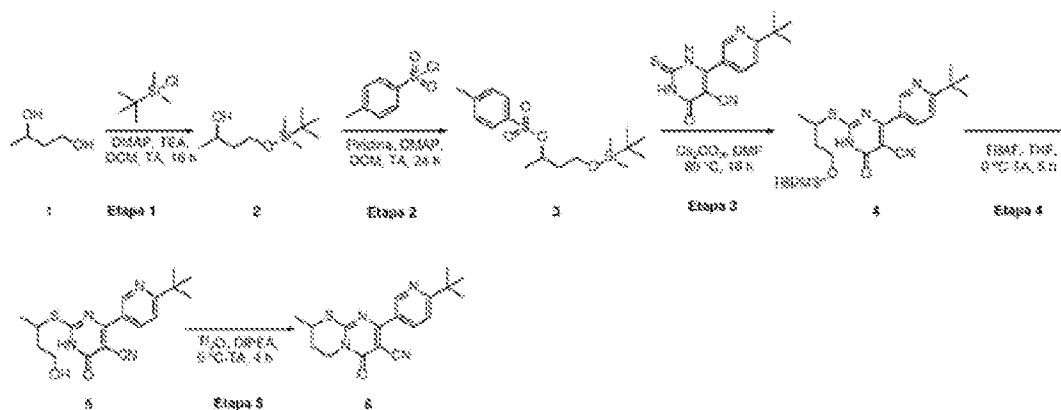
Tabla 19 Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente:

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
89		8-(2-(<i>tert</i> -butil)pirimidin-5-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirímido[2,1-b][1,3]tiazin-3-carboxilato de metilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 9,17 (s, 2H), 4,25 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,50-3,45 (m, 1H), 1,30 (s, 9H). (M+H) calculado: 386,12; encontrado (M+H): 386,1, pureza por HPLC: 99,81 %
90		8-(2-(<i>tert</i> -butil)pirimidin-5-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirímido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 9,15 (s, 2H), 5,03 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 4,43 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,57-3,51 (m, 3H), 3,16-3,11 (m, 1H), 2,31 (s a, 1H), 1,39 (s, 9H). 1H se fusionó con un pico de DMSO-agua. (M+H) calculado: 358,13; encontrado (M+H): 358,1, pureza por HPLC: 99,68 %
91		8-(2-(<i>tert</i> -butil)pirimidin-5-il)-3-(fluorometil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirímido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 9,16 (s, 2H), 4,67 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,56 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,43 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,35-3,33 (m, 1H), 3,23-3,19 (m, 1H), 2,65 (s a, 1H), 1,39 (s, 9H). (M+H) calculado: 360,12; encontrado

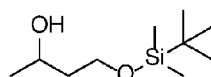
			(M+H): 360,1, pureza por HPLC: 99,4 %
92		8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,81 (s, 1H), 8,00 (dd, <i>J</i> ₁ = 1,6 Hz, <i>J</i> ₂ = 12,8 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,42 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 1H), 3,56-3,50 (m, 3H), 3,24 (s a, 1H), 3,13 (t, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 2,31-2,28 (m, 1H), 1,39 (s, 9H). (M+H) calculado: 375,12; encontrado (M+H): 375,1, pureza por HPLC: 96,43 %

Ejemplo 93

Preparación de 8-(6-(2-cianopropan-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **6**



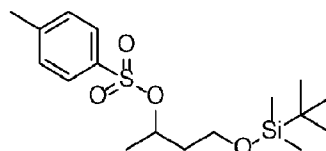
Etapa 1:



Preparación de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butan-2-ol **2**:

A una suspensión agitada de butano-1,3-diol (1, 5,0 g, 55 mmol), *tert*-butilclorodimetilsilano (8,7 g, 58 mmol), trietilamina (23 ml, 165 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió 4-dimetilaminopiridina (0,33 g, 2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y diclorometano (100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 5 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butan-2-ol (**2**, 6,2 g, 55 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. (M+H) calculado: 205,1; encontrado (M+H): 205,2

Etapa 2:

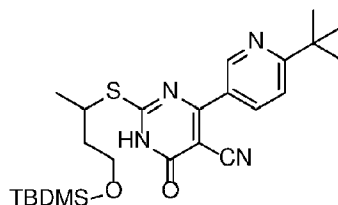


Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butan-2-ilo **3**:

A una solución de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butan-2-ol (**2**, 6,0 g, 29,35 mmol) en diclorometano (30 ml), se le añadieron piridina (7,0 ml, 87 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,4 g, 3,27 mmol) y una solución de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (0,97 g, 5,08 mmol) en diclorometano (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y diclorometano (150 ml). La capa orgánica se lavó con una solución 1 M de ácido clorhídrico (100 ml) y

salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título 4-metilbencenosulfonato de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butan-2-ilo (**3**, 8,0 g, 76,9 % de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja pálido. (M+H) calculado: 359,5; encontrado (M+H): 359,2

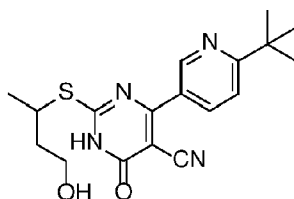
5 Etapa 3:



10 Preparación de 4-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-2-((4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)tio)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo **4**:

Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butan-2-ilo (**3**, 0,5 g, 1,74 mmol), 6-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-4-oxo-2-tio-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (0,62 g, 1,74 mmol) y carbonato de cesio (0,62 g, 3,42 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 40 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 4-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-2-((4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)tio)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo (**4**, 0,11 g, 13,3 % de rendimiento) en forma de una goma de color amarillo pálido. (M+H) calculado: 473,2; encontrado (M+H): 473,2

Etapa 4:

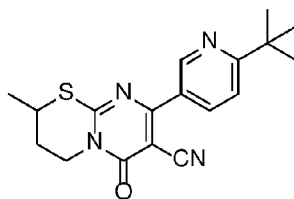


25

Preparación de 4-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-2-((4-hidroxibutan-2-il)tio)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo **5**:

A una solución de 4-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-2-((4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)tio)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo (**4**, 0,09 g, 0,19 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de fluoruro de tetran-butilamonio (0,5 ml, 0,48 mmol, 1 M en tetrahidrofurano) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título 4-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-2-((4-hidroxibutan-2-il)tio)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo (**5**, 0,07 g, en bruto) en forma de una goma de color amarillo. (M+H) calculado: 359,1; encontrado (M+H): 359,1

40 Etapa 5:



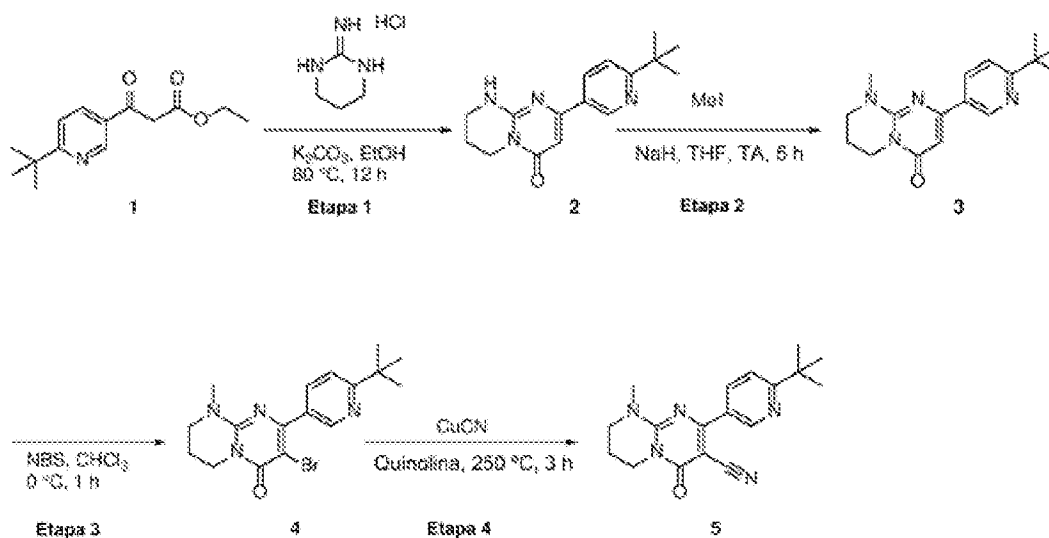
45 Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-2-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **6**:

A una solución agitada de 4-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-2-((4-hidroxibutan-2-il)tio)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo (**5**, 0,07 g, 0,19 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,97 mmol) en diclorometano (7 ml) se

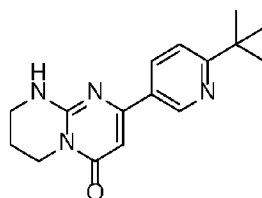
le añadió anhídrido triflico (0,08 ml, 0,48 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-2-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirrido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**6 (ejemplo 93)**), 0,014 g, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 8,93 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,79-3,73 (m, 2H), 2,48 (s a, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,33 (s, 9H). (M+H) calculado: 341,1; encontrado (M+H): 341,1, pureza por HPLC: 99,0 %

Ejemplo 94 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,3,4,6-tetrahidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-carbonitrilo **5**



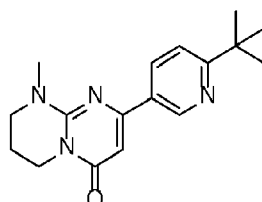
Etapa 1:



Preparación de 2-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona **2**:

A una solución de 3-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-oxopropanoato de etilo (**1**, 0,2 g, 0,8 mmol) en etanol (10 ml) se le añadieron tetrahidropirimidin-2(1H)-imina (0,2 g, 1,6 mmol), carbonato de potasio (0,33 g, 2,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se evaporó completamente y se secó para proporcionar el compuesto del título 2-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**2**, 0,22 g, en bruto) en forma de una goma de color amarillo pálido. El producto en bruto se llevó tal cual a la siguiente etapa sin ninguna purificación. (M+H) calculado: 285,16; encontrado (M+H): 285,2

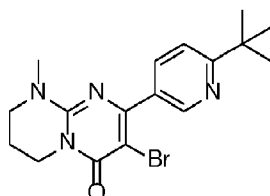
Etapa 2:



Preparación de 2-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona **3**:

A una solución de 2-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirímido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**2**, 0,22 g, 0,77 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió hidruro de sodio (0,07 g, 1,7 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. A continuación, se añadió yoduro de metilo (0,06 ml, 0,92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 100 % para proporcionar el compuesto del título 2-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirímido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**3**, 0,12 g, 52 % de rendimiento) en forma de una goma incolora. (M+H) calculado: 299,18; encontrado (M+H): 299,2

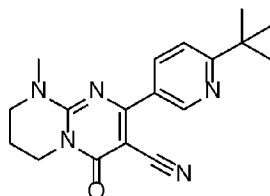
Etapas 3:



Preparación de 3-bromo-2-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirímido[1,2-a]pirimidin-4-ona **4**:

A una solución de 2-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirímido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**3**, 2 g, 6 mmol) en cloroformo (30 ml) enfriado a 0 °C, se le añadió N-bromosuccinimida (1,44 g, 8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 4 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título 3-bromo-2-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirímido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**4**, 2,3 g, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo pálido. (M+H) calculado: 377,09; encontrado (M+H): 377,1

Etapas 4:



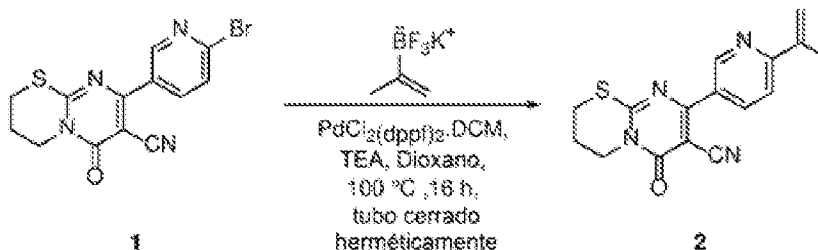
Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,3,4,6-tetrahidro-2H-pirímido[1,2-a]pirimidin-7-carbonitrilo **5**

A una solución agitada de 3-bromo-2-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirímido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**4**, 0,3 g, 23,9 mmol) en quinolina (10 ml) se le añadió cianuro de cobre (0,086 g, 28,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 250 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con hielo picado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 3 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,3,4,6-tetrahidro-2H-pirímido[1,2-a]pirimidin-7-carbonitrilo (**5** (ejemplo 94), 0,025 g, 9,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,96 (s, 1H), 8,16 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,90-3,87 (m, 2H), 3,52-3,50 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,02 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 1,33 (m, 9H). (M+H) calculado: 324,17; encontrado (M+H): 324,2, pureza por HPLC: 99,85 %

Ejemplo 95

Preparación de 6-oxo-8-(6-(prop-1-en-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2**

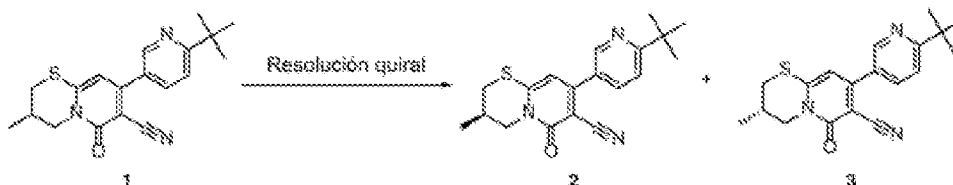
5



Una solución agitada de 8-(6-bromopiridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**1**, 0,4 g, 1,15 mmol), isopropeniltrifluoroborato de potasio (0,42 g, 2,873 mmol) y trietilamina (0,8 ml, 5,75 mmol) en 1, 4-dioxano (20 ml) se purgó con argón durante 5 min. A continuación, se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (0,18 g, 0,23 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 60 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 6-oxo-8-(6-(prop-1-en-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**2** (ejemplo 95), 0,35 g, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,02 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,29-3,27 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,19 (s, 3H). (M+H) calculado: 311,09; encontrado (M+H): 311,1, pureza por HPLC: 99,0 %

Ejemplos 96 y 97 (Ejemplos de referencia)

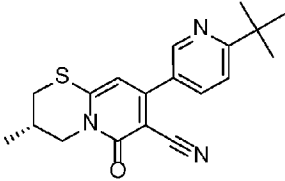
Preparación de (R)-8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2** y (S)-8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**



La resolución quiral se realizó usando la condición analítica: columna: CHIRALPAK IA (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil: metil *tert*-butil éter: etanol con dietilamina al 0,1 % (50:50), caudal: 1,0 ml/min. Los datos analíticos para los enantiómeros se dan a continuación.

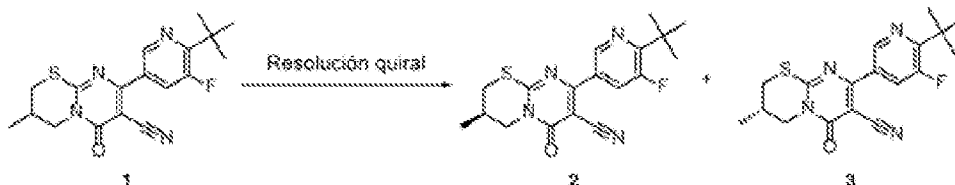
Tabla 20: Los siguientes compuestos se separaron mediante el método descrito anteriormente

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
96**		(R)-8-(6-(<i>tert</i> -butil)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,71 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,0 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,34 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 3,43 (dd, <i>J</i> ₁ = 9,6 Hz, <i>J</i> ₂ = 14,4 Hz, 1H), 3,21 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,8 Hz, <i>J</i> ₂ = 11,6 Hz, 1H), 2,95 (dd, <i>J</i> ₁ = 9,6 Hz, <i>J</i> ₂ = 11,6 Hz, 1H), 2,3-2,26 (m, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,11 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 340,14, encontrado (M+H): 340,2, Pureza por HPLC quiral: 99,99 %

97**		(S)-8-(6-(<i>tert</i> -butil)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,71 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,0 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,34 (d, <i>J</i> = 14,0 Hz, 1H), 3,43 (dd, <i>J</i> ₁ = 9,6 Hz, <i>J</i> ₂ = 14,0 Hz, 1H), 3,21 (dd, <i>J</i> ₁ = 3,2 Hz, <i>J</i> ₂ = 12,0 Hz, 1H), 2,95 (dd, <i>J</i> ₁ = 9,6 Hz, <i>J</i> ₂ = 11,6 Hz, 1H), 2,3-2,26 (m, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,11 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 340,14, encontrado (M+H): 340,2, Pureza por HPLC quiral: 99,99 %
**Ejemplos de referencia			

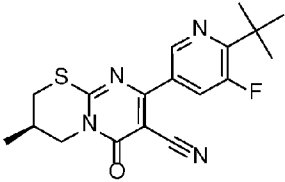
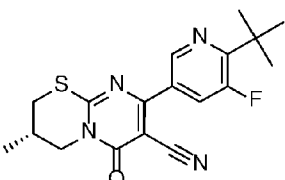
Ejemplos 98 y 99

- Preparación de (R)-8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2** y (S)-8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**



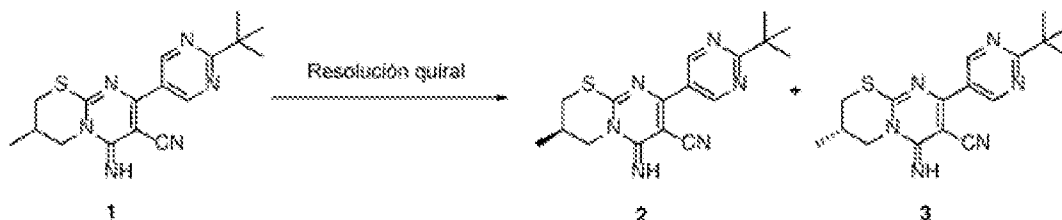
- La resolución quiral se realizó usando la condición analítica: columna: CHIRALPAK IA (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil A: n-hexano, fase móvil B: dietilamina al 0,1 % en alcohol isopropílico (50:50), caudal: 1,0 ml/min. Los datos analíticos para los enantiómeros se dan a continuación.

Tabla 21: Los siguientes compuestos se separaron mediante el método descrito anteriormente

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
98		(R)-8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 8,80 (s, 1H), 8,0 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 1H), 4,27 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,07 (t, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 2,34-2,3 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 359,13, encontrado (M+H): 359,0, Pureza por HPLC quiral: 99,96 %
99		(S)-8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 8,80 (s, 1H), 8,0 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,0 Hz, <i>J</i> ₂ = 12,8 Hz, 1H), 4,27 (d, <i>J</i> = 14,0 Hz, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,1-3,04 (m, 1H), 2,37-2,3 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 359,13, encontrado (M+H): 359,0, Pureza por HPLC quiral: 98,92 %

Ejemplos 100 y 101

Preparación de (R)-8-(2-(*terc*-butil)pirimidin-5-il)-6-imino-3-metil-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2** y (S)-8-(2-(*terc*-butil)pirimidin-5-il)-6-imino-3-metil-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**



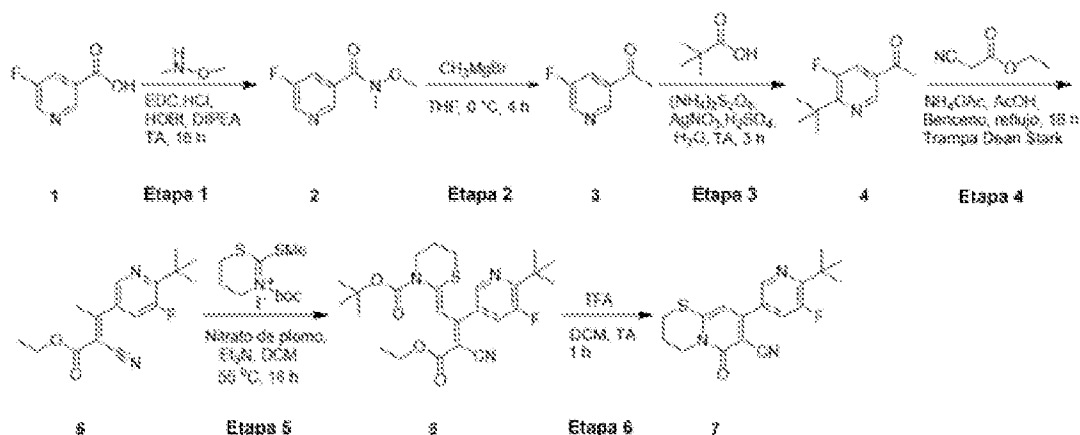
La resolución quiral se realizó usando la condición analítica: columna: CHIRALPAK IA (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil A: acetonitrilo, fase móvil B: dietilamina al 0,1 % en metanol, composición: 15:85, caudal: 1,0 ml/min. Los datos analíticos para los enantiómeros se dan a continuación.

Tabla 22: Los siguientes compuestos se separaron mediante el método descrito anteriormente

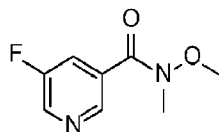
Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
100		(R)-8-(2-(<i>terc</i> -butil)pirimidin-5-il)-6-imino-3-metil-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 9,08 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 4,35 (d, <i>J</i> = 14,0 Hz, 1H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,20 (d, <i>J</i> = 18,4 Hz, 1H), 3,05 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 2,34 (s a, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,13 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 341,15; encontrado (M+H): 341,1. Pureza por HPLC quiral: 99,41 %
101		(S)-8-(2-(<i>terc</i> -butil)pirimidin-5-il)-6-imino-3-metil-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 9,08 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 4,35 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,20 (d, <i>J</i> = 16,8 Hz, 1H), 3,05 (t, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 2,34 (s a, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 341,15, encontrado (M+H): 341,1. Pureza por HPLC quiral: 99,71 %

Ejemplo 102 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 8-(6-(*terc*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **7**



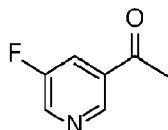
Etapa 1:



5 Preparación de 5-fluoro-N-metoxi-N-metilnicotinamida **2**:

A una solución de ácido 5-fluoronicotínico (**1**, 10,0 g, 70,87 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se le añadieron N,O-dimetilhidroxilamina (7,35 g, 120,48 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (16,5 g, 106,30 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,47 g, 3,54 mmol) a temperatura ambiente. A
 10 continuación, se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (27,77 ml, 159,51 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 35 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 5-fluoro-N-metoxi-N-metilnicotinamida (**2**,
 15 6,5 g, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. (M+H) calculado: 185,06; encontrado (M+H): 185,1

Etapa 2:



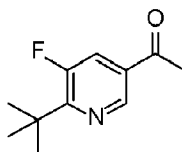
20

Preparación de 1-(5-fluoropiridin-3-il)etan-1-ona **3**:

A una solución de 5-fluoro-N-metoxi-N-metilnicotinamida (**2**, 6,5 g, 35,29 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metil magnesio (56,24 ml, 105,82 mmol, 3 M en éter dietílico) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 h. La
 25 mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 35 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 1-(5-fluoropiridin-3-il)etan-1-ona (**3**, 3,65 g,
 30 74 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. (M+H) calculado: 140,04; encontrado (M+H): 140,1

Etapa 3:

35

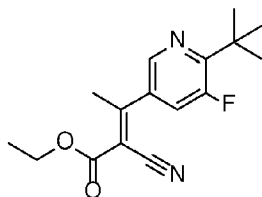


Preparación de 1-(6-(*terc*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)etan-1-ona **4**:

A una solución de 1-(5-fluoropiridin-3-il)etan-1-ona (**3**, 3,4 g, 24,45 mmol), ácido pivalico (4,99 g, 48,90 mmol) y nitrato de plata (0,82 g, 4,88 mmol) en ácido sulfúrico acuoso al 10 % (50 ml) se le añadió persulfato de amonio (11,58 g, 48,91 mmol) disuelto en agua (100 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se basificó con una solución acuosa de amoníaco a pH 9 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre
 45 sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 15 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 1-(6-(*terc*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)etan-1-ona (**4**, 3,8 g, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. (M+H) calculado: 196,11; encontrado (M+H): 196,1

50

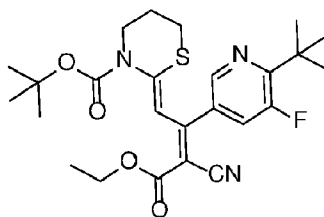
Etapa 4:



5 Preparación de (E)-3-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-2-cianobut-2-enoato de etilo **5**:

A una solución de 1-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)etan-1-ona (**4**, 3,3 g, 16,91 mmol), cianoacetato de etilo (3,96 ml, 37,20 mmol) en benceno (70 ml) se le añadieron ácido acético (1,03 ml, 18,26 mmol) y acetato de amonio (1,3 g, 6,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C usando un aparato dean stark durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el benceno, se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (E)-3-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-2-cianobut-2-enoato de etilo (**5**, 3,5 g, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. (M+H) calculado: 291,14; encontrado (M+H): 291,2

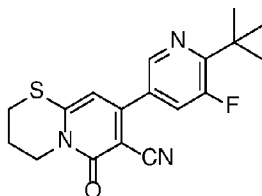
Etapa 5:



20 Preparación de (Z)-2-((E)-2-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-ciano-4-etoxi-4-oxobut-2-en-1-ilideno)-1,3-tiazinano-3-carboxilato de *tert*-butilo **6**:

A una solución de (E)-3-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-2-cianobut-2-enoato de etilo (**5**, 0,25 g, 0,86 mmol) en diclorometano (30 ml), se le añadieron yoduro de 3-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(metiltio)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-3-io (0,45 g, 1,72 mmol), trietilamina (1,98 ml, 8,6 mmol) y nitrato de plomo (0,85 g, 2,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (Z)-2-((E)-2-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-ciano-4-etoxi-4-oxobut-2-en-1-ilideno)-1,3-tiazinano-3-carboxilato de *tert*-butilo (**6**, 0,33 g, 78 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. (M+H) calculado: 490,21; encontrado (M+H): 490,2

Etapa 6:



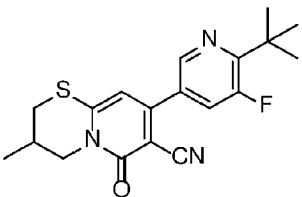
40 Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **7**:

A una solución de (Z)-2-((E)-2-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-ciano-4-etoxi-4-oxobut-2-en-1-ilideno)-1,3-tiazinano-3-carboxilato de *tert*-butilo (**6**, 0,33 g, 0,67 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 60 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-3,4-

dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (7 (**ejemplo 102**), 0,07 g, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,57 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,04 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,20 (s, 2H), 1,38 (s, 9H). (M+H) calculado: 344,12; encontrado (M+H): 344,0, pureza por HPLC: 99,66 %

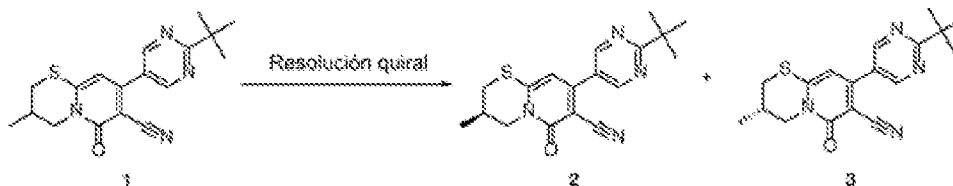
5

Tabla 23: El siguiente compuesto se preparó mediante el método descrito anteriormente:

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
103**		8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,57 (s, 1H), 7,92 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 13,2$ Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,34 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,24-3,20 (dd, $J_1 = 3,6$ Hz, $J_2 = 12,4$ Hz, 1H), 2,96 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,30-2,27 (s, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,11 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). (M+H) calculado: 358,13; encontrado (M+H): 358,2, pureza por HPLC: 99,96 %
** Ejemplo de referencia			

Ejemplos 104 y 105 (Ejemplos de referencia)

- 10 Preparación de (R)-8-(2-(*tert*-butil)pirimidin-5-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2** y (S)-8-(2-(*tert*-butil)pirimidin-5-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**

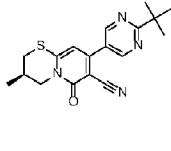
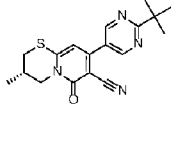


15

La resolución quiral se realizó usando la condición analítica: columna: CHIRALPAK IA (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil A: metil *tert*-butil éter, fase móvil B: dietilamina al 0,1 % en alcohol isopropílico (70:30), caudal: 1,0 ml/min. Los datos analíticos para los enantiómeros se dan a continuación.

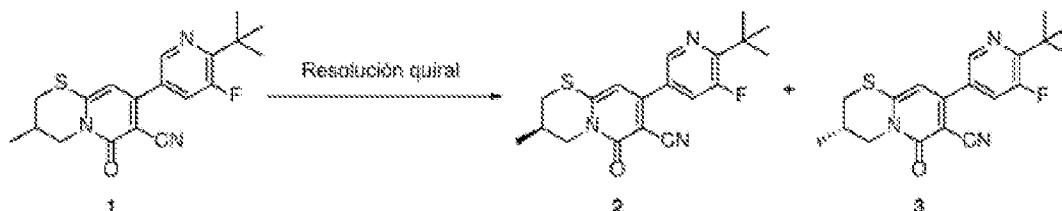
20

Tabla 24: Los siguientes compuestos se separaron mediante el método descrito anteriormente

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
104**		(R)-8-(2-(<i>tert</i> -butil)pirimidin-5-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 8,98 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,34 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,25-3,21 (m, 1H), 3,0-2,94 (m, 1H), 2,3-2,28 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,11 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). (M+H) calculado: 341,14, encontrado (M+H): 341,2, Pureza por HPLC quiral: 99,81 %
105**		(S)-8-(2-(<i>tert</i> -butil)pirimidin-5-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 8,98 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,34 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,25-3,21 (m, 1H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,3-2,28 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,11 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). (M+H) calculado: 341,14, encontrado (M+H): 341,2, Pureza por HPLC quiral: 99,49 %
** Ejemplos de referencia			

Ejemplos 106 y 107 (Ejemplos de referencia)

Preparación de (R)-8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2** y (S)-8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**



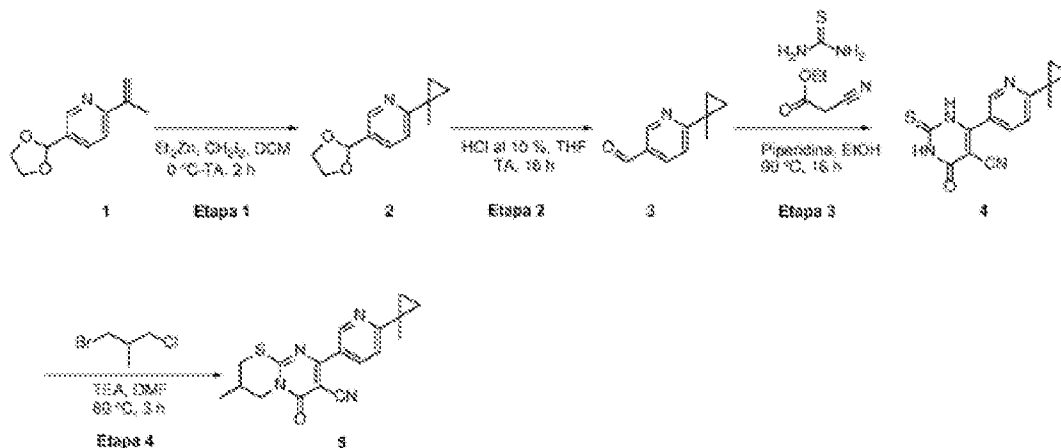
La resolución quiral se realizó usando la condición analítica: columna: CHIRALPAK IA (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil A: metil butil éter terciario, fase móvil B: dietilamina al 0,1 % en alcohol isopropílico, composición: 70:30, caudal: 1,0 ml/min. Los datos analíticos para los enantiómeros se dan a continuación.

Tabla 25: Los siguientes compuestos se separaron mediante el método descrito anteriormente

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
106 **		(R)-8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,57 (s, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> ₁ = 1,6 Hz, <i>J</i> ₂ = 12,8 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,34 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,24-3,20 (m, 1H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,30-2,27 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,11 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 358,13; encontrado (M+H): 358,1, Pureza por HPLC quiral: 99,78 %
107 **		(S)-8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 8,57 (s, 1H), 7,93 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,0 Hz, <i>J</i> ₂ = 13,6 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,34 (d, <i>J</i> = 14,0 Hz, 1H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,24-3,20 (m, 1H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,30-2,26 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,11 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). (M+H) calculado: 358,13; encontrado (M+H): 358,1, Pureza por HPLC quiral: 99,18 %
** Ejemplos de referencia			

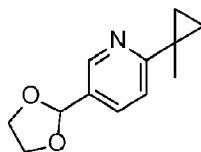
Ejemplo 108

Preparación de 3-metil-8-(6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **5**



20

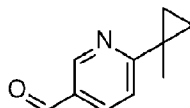
Etapa 1:



5 Preparación de 2-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)piridina **2**:

Se añadió dietil cinc (32 ml, 31,37 mmol, 1 M en hexano) a diclorometano (100 ml) a 0 °C, seguido de diyodometano (2,52 ml, 31,3 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**1**, 1,5 g, 7,84 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con cloruro de amonio saturado (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título 2-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (**2**, 1,52 g, 94 % de rendimiento) en forma de un aceite parduzco. (M+H) calculado: 206,1; encontrado (M+H): 206,1

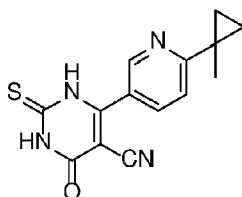
Etapa 2:



20 Preparación de 6-(1-metilciclopropil)nicotinaldehído **3**:

A una solución agitada de 2-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (**2**, 1,6 g) en tetrahidrofurano (20 ml), se le añadió gota a gota ácido clorhídrico al 10 % acuoso (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se basificó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título 6-(1-metilciclopropil)nicotinaldehído (**3**, 1,1 g, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. (M+H) calculado: 162,08; encontrado (M+H): 162,1

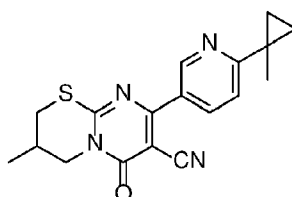
Etapa 3:



35 Preparación de 6-(6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo **4**:

A una solución de 6-(1-metilciclopropil)nicotinaldehído (**3**, 1,0 g, 6,21 mmol) en etanol (30 ml) se le añadieron 2-cianoacetato de etilo (0,73 ml, 6,83 mmol), tiourea (0,52 g, 6,83 mmol), piperidina (2,5 ml, 24,82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título 6-(6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**4**, 1,5 g, en bruto) en forma de una goma de color pardo. (M+H) calculado: 285,07; encontrado (M+H): 285,1

Etapa 4:



Preparación de 3-metil-8-(6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **5**:

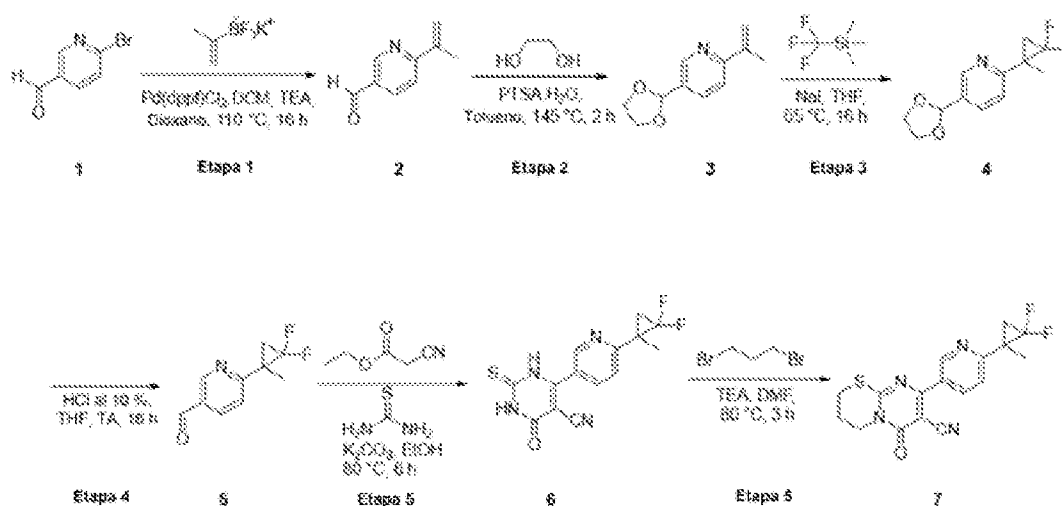
A una solución de 6-(6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**4**, 1,0 g, 3,52 mmol), 1-bromo-3-cloro-2-metilpropano (0,67 ml, 5,28 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se le añadió trietilamina (1,9 ml, 14,06 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 25 % en hexano, seguido de trituración con metanol y n-pentano para proporcionar el compuesto del título 3-metil-8-(6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**5** (**ejemplo 108**), 0,08 g, 6,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,87 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,22 (s a, 1H), 3,06 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,30 (s a, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H). (M+H) calculado: 339,1; encontrado (M+H): 339, pureza por HPLC: 99,80 %

Tabla 26: El siguiente compuesto se preparó mediante el método descrito anteriormente:

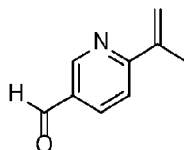
Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
109		8-(6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,87 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,00 (s a, 2H), 2,21 (s a, 2H), 1,50 (s a, 3H), 1,24 (s, 2H), 0,89 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 2H). 2H se fusionaron con el pico de DMSO-agua. (M+H) calculado: 325,10; encontrado (M+H): 325,1; pureza por HPLC: 99,83 %

20 Ejemplo 110

Preparación de 8-(6-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **7**



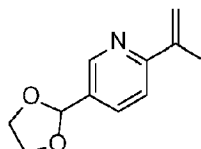
Etapa 1:



5 Preparación de 6-(prop-1-en-2-il)nicotinaldehído **2**:

A una solución de 6-bromonicotinaldehído (**1**, 6 g, 32,25 mmol), isopropenil trifluoroborato de potasio (9,54 g, 64,51 mmol) y trietilamina (22,49 ml, 161,12 mmol) en dioxano (120 ml), se purgó argón durante 20 min. A continuación, se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1,31 g, 1,61 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 6-(prop-1-en-2-il)nicotinaldehído (**2**, 3,3 g, 70 % de rendimiento) en forma de una goma de color parduzco. (M+H) calculado: 148,07; encontrado (M+H): 148

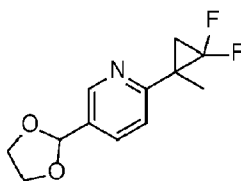
Etapa 2:



20 Preparación de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(prop-1-en-2-il)piridina **3**:

A una solución agitada de 6-(prop-1-en-2-il)nicotinaldehído (**2**, 3,3 g, 22,42 mmol) en tolueno (60 ml) se le añadieron etano-1,2-diol (25 ml, 448,43 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,213 g, 1,21 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 145 °C durante 2 h usando un aparato Dean stark. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa al 10 % de carbonato de potasio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**3**, 4,7 g, en bruto) en forma de una goma de color parduzco. (M+H) calculado: 192,09; encontrado (M+H): 192,1

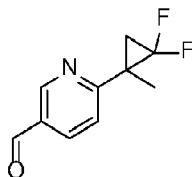
Etapa 3:



Preparación de 2-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)piridina **4**:

A una solución agitada de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**3**, 2,5 g, 13,08 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió yoduro de sodio (0,64 g, 4,31 mmol) seguido de trimetil(trifluorometil)silano (6,77 ml, 45,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 25 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 2-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (**4**, 1,91 g, 60 % de rendimiento) en forma de una goma de color parduzco. (M+H) calculado: 242,09; encontrado (M+H): 242,1

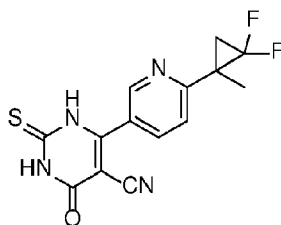
Etapa 4:



5 Preparación de 6-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)nicotinaldehído **5**:

A una solución agitada de 2-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (**4**, 1,95 g) en tetrahydrofurano (20 ml), se le añadió gota a gota ácido clorhídrico acuoso al 10 % (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se basificó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título 6-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)nicotinaldehído (**5**, 1,5 g, 94 % de rendimiento) en forma de una goma de color pardo. (M+H) calculado: 198,07; encontrado (M+H): 198

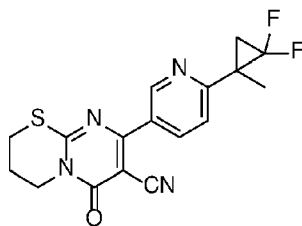
15 Etapa 5:



20 Preparación de 6-(6-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)piridin-3-il)-4-oxo-2-tio-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo **6**:

A una solución de 6-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)nicotinaldehído (**5**, 1,4 g, 7,10 mmol), cianoacetato de etilo (0,76 ml, 7,10 mmol) y tiourea (0,54 g, 7,10 mmol) en etanol (25 ml) se le añadió carbonato de potasio (2,94 g, 21,30 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con agua enfriada con hielo (15 ml) y se neutralizó con ácido acético. El sólido precipitado se filtró y se secó con succión para proporcionar el compuesto del título 6-(6-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)piridin-3-il)-4-oxo-2-tio-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**6**, 1,1 g, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido de color parduzco. (M+H) calculado: 321,05; encontrado (M+H): 321,1

30 Etapa 6:



35 Preparación de 8-(6-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **7**:

A una solución de 6-(6-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)piridin-3-il)-4-oxo-2-tio-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**6**, 0,2 g, 0,62 mmol) y 1,3-dibromopropano (0,12 g, 0,62 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió trietilamina (0,34 ml, 2,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 55 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**7** (ejemplo 110), 0,062 g, 27,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. (M+H) calculado: 361,09; encontrado (M+H): 361,1, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,96 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* =

8,4 Hz, 1H), 4,02 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,29-3,27 (m, 2H), 2,45-2,43 (m, 1H), 2,22 (s a, 2H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,61 (s, 3H). pureza por HPLC: 99,94 %

Tabla 27: El siguiente compuesto se preparó mediante el método descrito anteriormente:

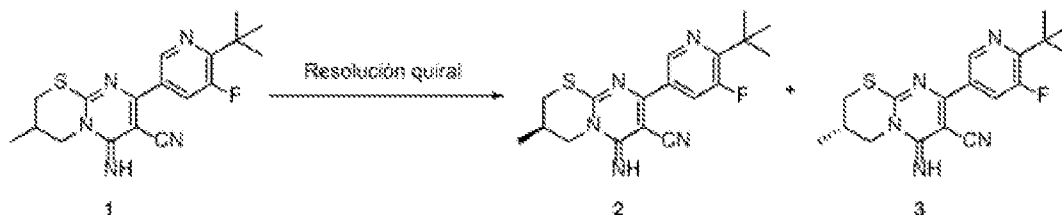
Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
111		8-(6-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,15 (d, 1,6, 1H), 8,32 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,50-1,44 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). (M+H) calculado: 375,10; encontrado (M+H): 375,2, pureza por HPLC: 99,59 %

5

Ejemplos 112 y 113

Preparación de (R)-8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-6-imino-3-metil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2** y (S)-8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-6-imino-3-metil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**

10



La resolución quiral se realizó usando la condición analítica: columna: CHIRALPAK IA (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil A: hexano, fase móvil B: dietilamina al 0,1 % en etanol, composición: 50:50, caudal: 1,0 ml/min. Los datos analíticos para los enantiómeros se dan a continuación.

15

Tabla 28: Los siguientes compuestos se separaron mediante el método descrito anteriormente

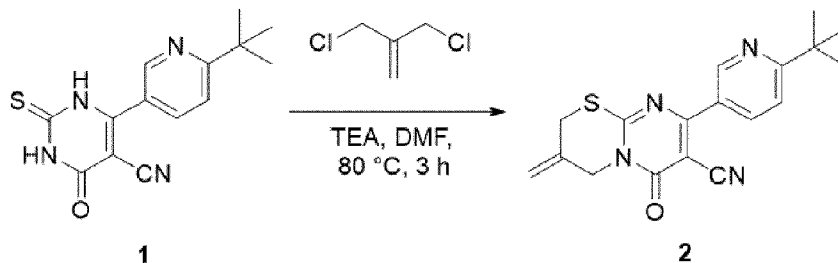
Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
112		(R)-8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-6-imino-3-metil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (ppm): 8,75 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 7,46 (s a, 1H), 4,31 (s a, 1H), 3,44 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,19 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,05 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,36-2,31 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,13 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). (M+H) calculado: 358,14, encontrado (M+H): 358,3, Pureza por HPLC quiral: 99,94 %
113		(S)-8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-6-imino-3-metil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (ppm): 8,75 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 7,49 (s a, 1H), 4,31 (s a, 1H), 3,44 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,19 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,05 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,35-2,31 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,13 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). (M+H) calculado: 358,14, encontrado (M+H): 358,3, Pureza por HPLC quiral: 99,39 %

20

Ejemplo 114

Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-metileno-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirímido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2**

5

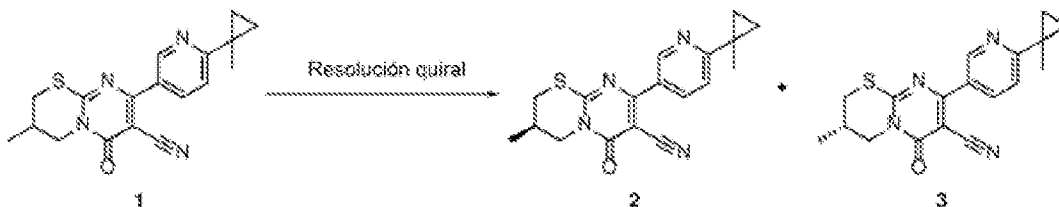


A una solución de 6-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**1**, 1 g, 3,49 mmol) y 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno (0,43 g, 3,49 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se le añadió trietilamina (1,94 ml, 13,96 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 55 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-metileno-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirímido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**2** (ejemplo 114), 0,61 g, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido de color parduzco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 1,33 (s, 9H). (M+H) calculado: 339,12; encontrado (M+H): 339,1, pureza por HPLC: 99,28 %

Ejemplos 115 y 116

Preparación de (R)-3-metil-8-(6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirímido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2** y (S)-3-metil-8-(6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirímido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**

25

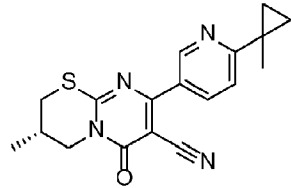


La resolución quiral se realizó usando la condición analítica: columna: CHIRALPAK IC (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil: metil *tert* butil éter:etanol con dietilamina al 0,1 % (55:45), caudal: 1,0 ml/min. Los datos analíticos para los enantiómeros se dan a continuación.

30

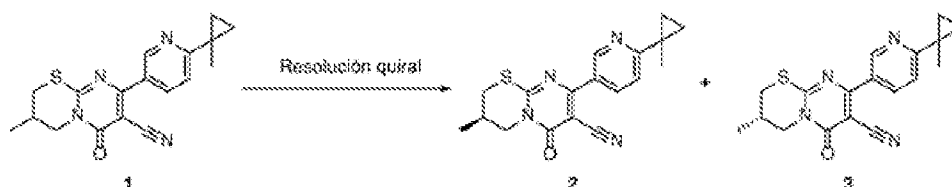
Tabla 29: Los siguientes compuestos se separaron mediante el método descrito anteriormente

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
115		(R)-3-metil-8-(6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirímido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,88 (s, 1H), 8,13 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,27 (d, <i>J</i> = 14,0 Hz, 1H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,23 (s a, 1H), 3,07 (t, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 2,31 (s a, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,24 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 2H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (dd, <i>J</i> ₁ = 6,0 Hz, <i>J</i> ₂ = 3,6 Hz, 2H). (M+H) calculado: 340,12; encontrado (M+H): 340,3, pureza por HPLC: 99,91 %

116		(S)-3-metil-8-(6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,88 (s, 1H), 8,13 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,27 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 1H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,23 (s a, 1H), 3,07 (t, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 2,33 (s a, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,24 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 2H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (dd, <i>J</i> ₁ = 6,0 Hz, <i>J</i> ₂ = 3,6 Hz, 2H). (M+H) calculado: 340,12; encontrado (M+H): 340,3, pureza por HPLC: 99,24 %
-----	---	--	--

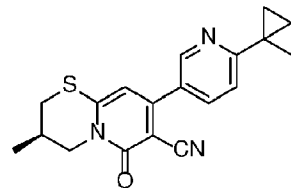
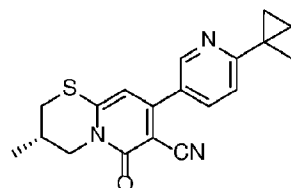
Ejemplo 117 y 118 (Ejemplos de referencia)

- 5 Preparación de (R)-3-metil-8-(6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2** y (S)-3-metil-8-(6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**



La resolución quiral se realizó usando la condición analítica: columna: CHIRALPAK IC (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil (A:B): metil *tert* butil éter:etanol con dietilamina al 0,1 %: (55:45), caudal: 1,0 ml/min. Los datos analíticos para los enantiómeros se dan a continuación.

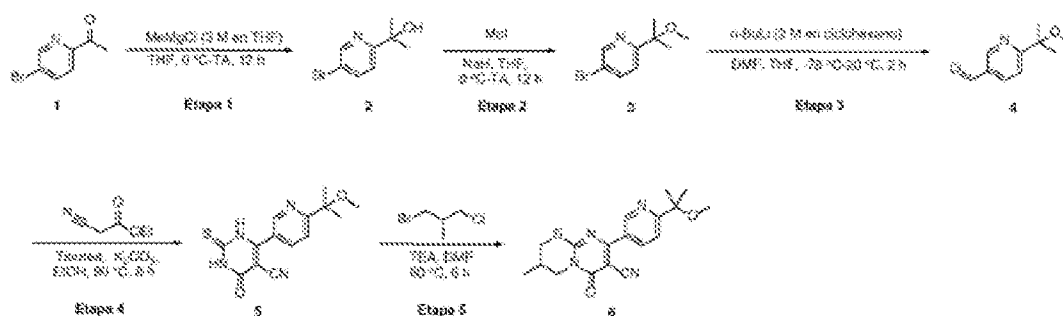
Tabla 30: Los siguientes compuestos se separaron mediante el método descrito anteriormente

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
117 **		(R)-3-metil-8-(6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,63 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> ₁ = 2 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,34 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,24-3,21 (m, 1H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,30-2,27 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,22-1,21 (m, 2H), 1,11-1,10 (m, 3H), 0,88-0,86 (m, 2H). (M+H) calculado: 338,12; encontrado (M+H): 338,0, pureza por HPLC quiral: 99,98 %
118 **		(S)-3-metil-8-(6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,63 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> ₁ = 2 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,34 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,24-3,21 (m, 1H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,30-2,27 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,22-1,21 (m, 2H), 1,11-1,10 (m, 3H), 0,88-0,86 (m, 2H). (M+H) calculado: 338,12; encontrado (M+H): 338,0, pureza por HPLC quiral: 99,98 %

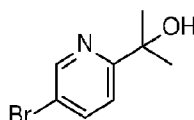
		98,26 %
** Ejemplos de referencia		

Ejemplo 119

Preparación de 8-(6-(2-metoxipropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **6**

**Etapa 1:**

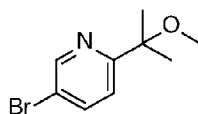
10

**Preparación de 2-(5-bromopiridin-2-il)propan-2-ol **2**:**

A una solución agitada de 1-(5-bromopiridin-2-il)etan-1-ona (**1**, 6,2 g, 30,99 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió una solución de cloruro de metil magnesio (18,6 ml, 55,78 mmol, 3,0 M en tetrahidrofurano) a 0 °C y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 2-(5-bromopiridin-2-il)propan-2-ol (**2**, 5,8 g, 86 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. (M+H) calculado: 216,0; encontrado (M+H): 216,1

Etapa 2:

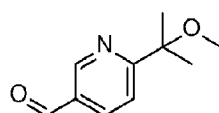
25

**Preparación de 5-bromo-2-(2-metoxipropan-2-il)piridina **3**:**

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (1,61 g, 40,26 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió una solución de 2-(5-bromopiridin-2-il)propan-2-ol (**2**, 2,9 g, 13,42 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C y se dejó en agitación durante 20 min. A continuación, se añadió yoduro de metilo (2,5 ml, 40,26 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo picado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 8 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 5-bromo-2-(2-metoxipropan-2-il)piridina (**3**, 2,9 g, 94 %) en forma de un líquido de color pardo pálido. (M+H) calculado: 231,01; encontrado (M+H): 231,0

Etapa 3:

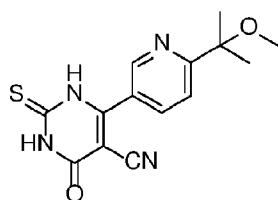
40



Preparación de 6-(2-metoxipropan-2-il)nicotinaldehído **4**:

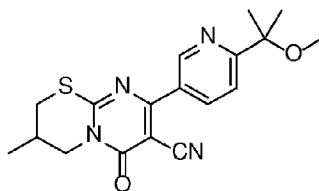
A una solución agitada de 5-bromo-2-(2-metoxipropan-2-il)piridina (**3**, 0,2 g, 0,87 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió una solución de n-butil litio (0,52 ml, 1,04 mmol, 2,0 M en ciclohexano) a -78 °C y se dejó en agitación a la misma temperatura durante 10 min. A continuación, a la mezcla de reacción se le añadió N,N-dimetilformamida (0,1 ml, 1,30 mmol) y se dejó en agitación a -20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo picado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 5 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 6-(2-metoxipropan-2-il)nicotinaldehído (**4**, 0,04 g, 26 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo pálido. (M+H) calculado: 180,1; encontrado (M+H): 180,2

Etapa 4:

Preparación de 6-(6-(2-metoxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo **5**:

A una mezcla agitada de 6-(2-metoxipropan-2-il)nicotinaldehído (**4**, 0,6 g, 3,35 mmol), tiourea (0,25 g, 3,35 mmol) y 2-cianoacetato de etilo (0,35 ml, 3,35 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (1,38 g, 10,04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua (10 ml), se neutralizó con ácido acético y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se lavó con éter dietílico seguido de n-pentano para proporcionar el compuesto del título 6-(6-(2-metoxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**5**, 0,44 g, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. (M+H) calculado: 303,08; encontrado (M+H): 303,1

Etapa 5:

Preparación de 8-(6-(2-metoxipropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **6**:

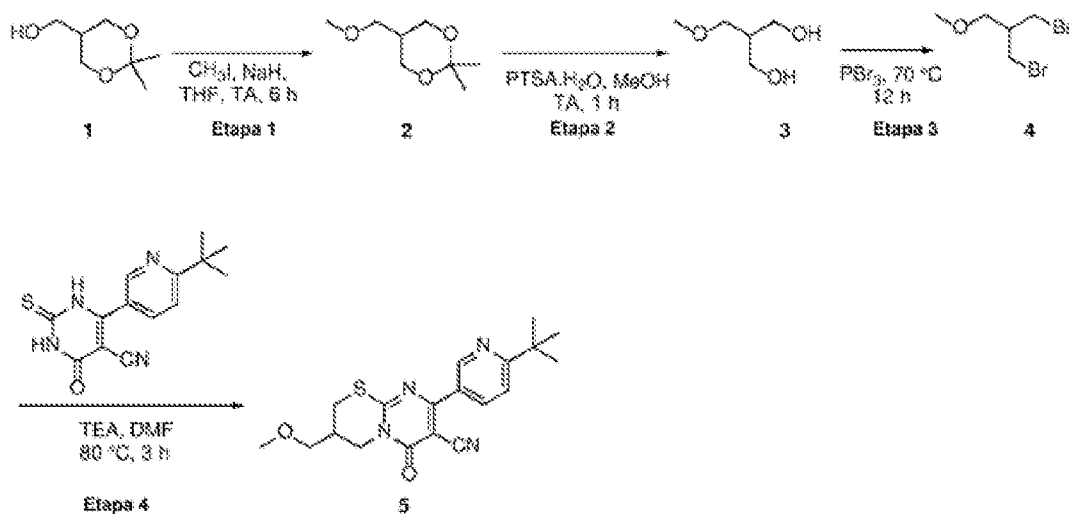
Una mezcla de 6-(6-(2-metoxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**5**, 0,3 g, 0,99 mmol), 1-bromo-3-cloro-2-metilpropano (0,17 ml, 0,99 mmol) y trietilamina (0,55 ml, 3,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se calentó a 80 °C durante 6 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 40 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(2-metoxipropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**6** (ejemplo 119), 0,025 g, 7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 8,96 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,48 (dd, *J*₁ = 9,2 Hz, *J*₂ = 14,0 Hz, 1H), 3,24 (s a, 1H), 3,1-3,05 (m, 4H), 2,35-2,31 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). (M+H) calculado: 357,13; encontrado (M+H): 357,1, pureza por HPLC: 99,79 %

Tabla 31: Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente:

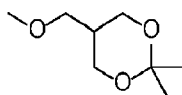
Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
120		8-(6-(2-metoxipropan-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 8,96 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,22 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,02 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,28 (s a, 2H), 3,1 (s, 3H), 2,22 (s a, 2H), 1,48 (s, 6H). (M+H) calculado: 343,12, encontrado (M+H): 343,0, pureza por HPLC: 99,3 %
121		8-(6-(2-etoxipropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 8,95 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,0 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,28 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,48 (dd, <i>J</i> ₁ = 9,6 Hz, <i>J</i> ₂ = 14,0 Hz, 1H), 3,3-3,29 (m, 2H), 3,26-3,24 (m, 1H), 3,08 (t, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 2,36-2,31 (m, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,14-1,11 (m, 6H); (M+H) calculado: 371,15, encontrado (M+H): 371,1, pureza por HPLC: 99,94 %
122		8-(6-(2-etoxipropan-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 8,95 (s, 1H), 8,22 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,0 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,02 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 2,22 (s a, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,13 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H). 4H se fusionaron con el pico de DMSO-agua. (M+H) calculado: 357,13, encontrado (M+H): 357,1, pureza por HPLC: 99,28 %

Ejemplo 123

- 5 Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-(metoximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **5**



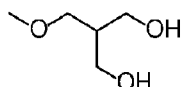
10 Etapa 1:



Preparación de 5-(metoximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano **2**:

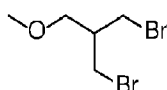
A una suspensión de hidruro de sodio (0,41 g, 10,26 mmol, 60 % en aceite mineral) en tetrahidrofurano (15 ml), se le añadió (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metanol (**1**, 1 g, 6,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se le añadió gota a gota yoduro de metilo (1,27 ml, 20,52 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 60 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 5-(metoximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano (**2**, 0,65 g, 60 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,97-3,93 (m, 2H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

Etapa 2:

Preparación de 2-(metoximetil)propano-1,3-diol **3**:

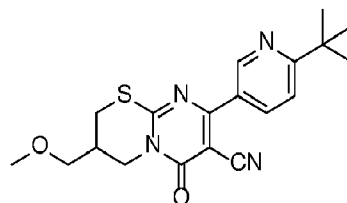
A una solución agitada de 5-(metoximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano (**2**, 0,65 g, 4,06 mmol) en metanol (8 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,077 g, 0,40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con trietilamina y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título 2-(metoximetil)propano-1,3-diol (**3**, 0,42 g, 87 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. (M+H) calculado: 121,08; encontrado (M+H): 121,2

Etapa 3:

Preparación de 1,3-dibromo-2-(metoximetil)propano **4**:

A 2-(metoximetil)propano-1,3-diol agitado (**3**, 0,2 g, 1,66 mmol) se le añadió tribromuro de fósforo (0,11 ml, 1,23 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con éter dietílico (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título en bruto 1,3-dibromo-2-(metoximetil)propano (**4**, 0,1 g, en bruto) en forma de una goma de color parduzco. El producto en bruto se llevó tal cual a la siguiente etapa.

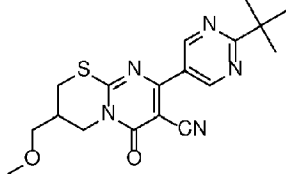
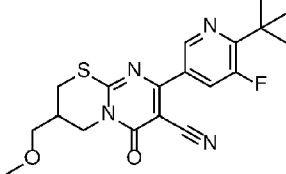
Etapa 4:

Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-(metoximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **5**:

A una solución de 6-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (0,208 g, 0,72 mmol) y 1,3-dibromo-2-(metoximetil)propano (**4**, 0,179 g, 0,72 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió trietilamina (0,40 ml, 2,90 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 35 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-(metoximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**5** (ejemplo 123), 0,03 g, 11 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,15 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J*₁

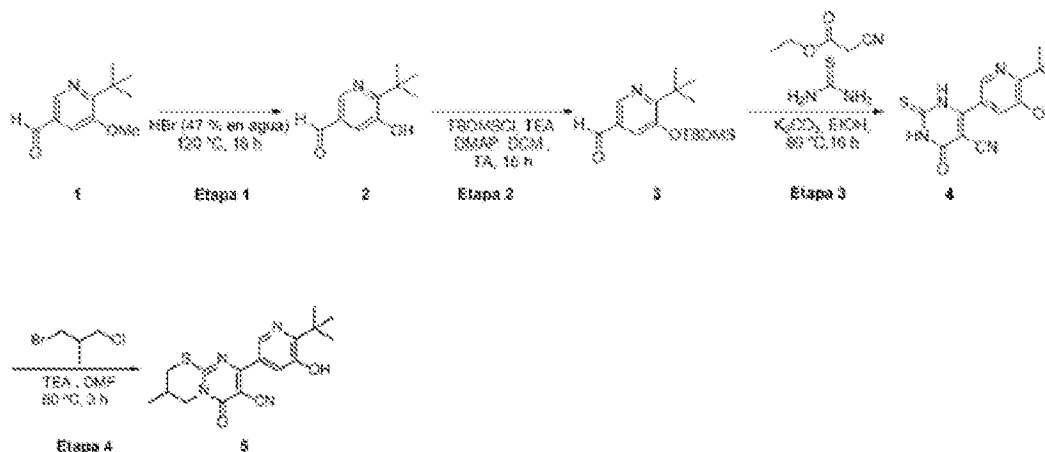
= 2 Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,25-3,20 (m, 2H), 2,51-2,49 (m, 1H), 1,39 (s, 9H). (M+H) calculado: 371,15; encontrado (M+H): 371,2, pureza por HPLC: 97,02 %

5 Tabla 32: Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente:

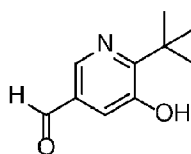
Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
124		8-(2-(<i>tert</i> -butil)pirimidin-5-il)-3-(metoximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,15 (s, 2H), 4,39 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,46-3,44 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,22-3,12 (m, 2H), 1,39 (s, 9H). 1H se fusionó con el pico residual de DMSO. (M+H) calculado: 372,14; encontrado (M+H): 372,1, pureza por HPLC: 97,91 %
125		8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8,99 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,6 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 14,8$ Hz, 1H), 3,63 (dd, $J_1 = 10,0$ Hz, $J_2 = 14,8$ Hz, 1H), 3,57-3,49 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,21 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,5 (s, 1H), 1,43 (s, 9H). (M+H) calculado: 389,14; encontrado (M+H): 389,3, pureza por HPLC: 99,41 %

Ejemplo 126

Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)-5-hidroxipiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **5**



Etapa 1:



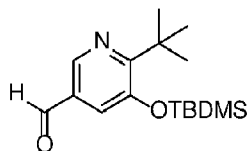
Preparación de 6-(*tert*-butil)-5-hidroxinicotinaldehído **2**:

20 Una solución de 6-(*tert*-butil)-5-metoxinicotinaldehído (1, 1,2 g, 6,21 mmol) en ácido bromhídrico (60 ml, 47 % en agua) se calentó a reflujo a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (180 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se

filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 15 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 6-(*tert*-butil)-5-hidroxinicotinaldehído (**2**, 0,5 g, 45 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. (M+H) calculado: 180,09; encontrado (M+H): 180,0

5

Etapa 2:

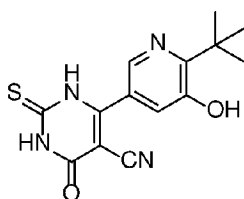


10 Preparación de 6-(*tert*-butil)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)nicotinaldehído **3**:

Una mezcla de 6-(*tert*-butil)-5-hidroxinicotinaldehído (**2**, 0,45 g, 2,51 mmol), *tert*-butilclorodimetilsilano (0,75 g, 5,02 mmol), trietilamina (2,0 ml, 15,06 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,06 g, 0,50 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (30 ml) y diclorometano (30 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 5 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 6-(*tert*-butil)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)nicotinaldehído (**3**, 0,6 g, 81,4 % de rendimiento) en forma de un aceite de color verdoso. (M+H) calculado: 294,18; encontrado (M+H): 294,2

20

Etapa 3:

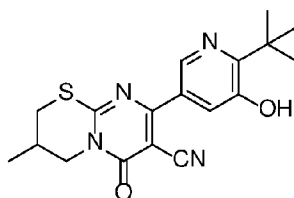


25 Preparación de 6-(6-(*tert*-butil)-5-hidroxipiridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo **4**:

Una mezcla de 6-(*tert*-butil)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)nicotinaldehído (**3**, 0,60 g, 2,04 mmol), tiourea (0,17 g, 2,24 mmol), 2-cianoacetato de etilo (0,23 ml, 2,24 mmol) y carbonato de potasio (0,85 g, 6,13 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se neutralizó con ácido acético. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua fría (10 ml) y n-pentano (20 ml) para proporcionar el compuesto del título 6-(6-(*tert*-butil)-5-hidroxipiridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**4**, 0,25 g, 40,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. (M+H) calculado: 303,08; encontrado (M+H): 303,1

30

35 Etapa 4:



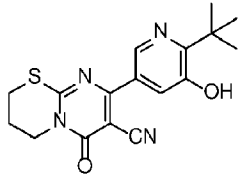
40 Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)-5-hidroxipiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **5**:

A una solución de 6-(6-(*tert*-butil)-5-hidroxipiridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**4**, 0,15 g, 0,49 mmol) y 1-bromo-3-cloro-2-metilpropano (0,12 g, 0,74 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadió trietilamina (0,3 ml, 1,98 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 40 % en hexano, seguida de purificación por HPLC preparativa (condiciones analíticas: columna: Inertsil ODS 3V (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil (A): amoniaco al 0,1 %

45

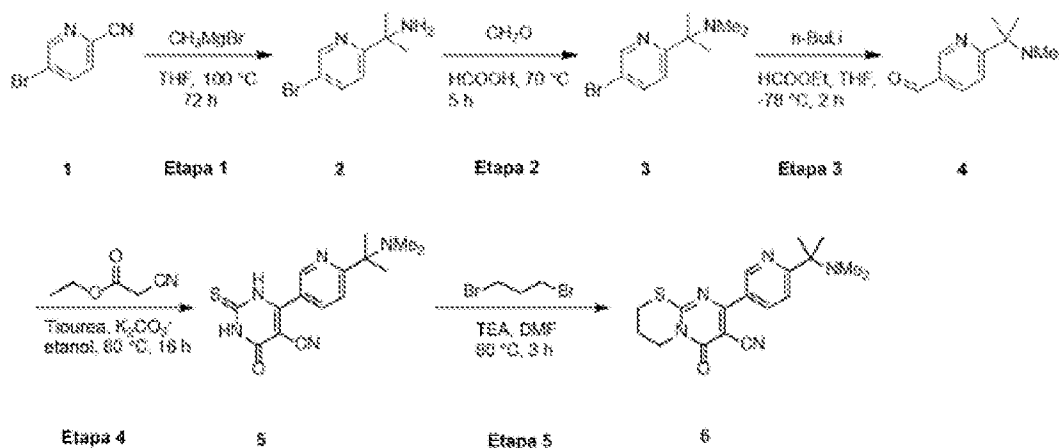
en agua, fase móvil (B): acetonitrilo, caudal: 1,0 ml/min, T/% de B: 0/10, 10/80, 25/90, 27/10, 30/10) para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(*tert*-butil)-5-hidroxipiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**5** (**ejemplo 126**), 0,03 g, 16,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,32 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,22 (s a, 1H), 3,06 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,31-2,35 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,13 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 357,13; encontrado (M+H): 357,1, pureza por HPLC: 99,42 %

Tabla 33: Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente:

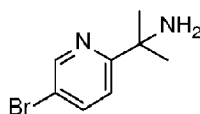
Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
127		8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-hidroxipiridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,27 (s a, 1H), 8,4 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 4,00 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,25 (s a, 2H), 2,22 (s a, 2H), 1,37 (s, 9H). (M+H) calculado: 343,12, encontrado (M+H): 343,1, pureza por HPLC: 99,97 %

Ejemplo 128

Preparación de 8-(6-(2-(dimetilamino)propan-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **6**



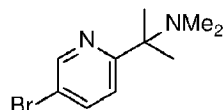
Etapas 1:



Preparación de 2-(5-bromopiridin-2-il)propan-2-amina **2**:

A una solución de 5-bromopicolonitrilo (**1**, 15,0 g, 82,44 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metil magnesio (131,43 ml, 247,32 mmol, 3 M en éter dietílico) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 35 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 2-(5-bromopiridin-2-il)propan-2-amina (**2**, 6,0 g, 34 % de rendimiento) en forma de un líquido de color pardo. (M+H) calculado: 215,01; encontrado (M+H): 215,1

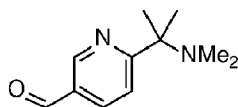
Etapla 2:



5 Preparación de 2-(5-bromopiridin-2-il)-N,N-dimetilpropan-2-amina **3**:

A una solución de 2-(5-bromopiridin-2-il)propan-2-amina (**2**, 2,0 g, 9,28 mmol) en ácido fórmico (2,77 ml, 73,67 mmol) se le añadió gota a gota una solución de formalina (1,98 ml, 24,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml), se basificó usando una solución al 5 % de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 100 % para proporcionar el compuesto del título 2-(5-bromopiridin-2-il)-N,N-dimetilpropan-2-amina (**3**, 2,0 g, 88 % de rendimiento) en forma de un líquido de color pardo. (M+H) calculado: 243,04; encontrado (M+H): 243,1

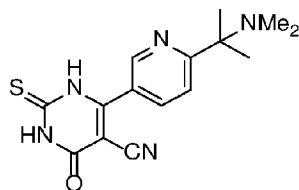
Etapla 3:



20 Preparación de 6-(2-(dimetilamino)propan-2-il)nicotinaldehído **4**:

A una solución de 2-(5-bromopiridin-2-il)-N,N-dimetilpropan-2-amina (**3**, 1,35 g, 5,57 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió gota a gota n-butil litio (3,25 ml, 6,1 mmol, 2 M en ciclohexano) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A continuación, se añadió formiato de etilo (0,66 ml, 8,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 60 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 6-(2-(dimetilamino)propan-2-il)nicotinaldehído (**4**, 0,75 g, 70 % de rendimiento) en forma de una goma de color pardo. (M+H) calculado: 193,13; encontrado (M+H): 193,2

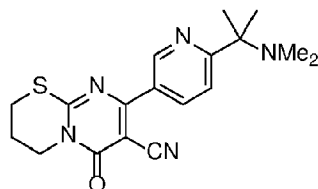
Etapla 4:



35 Preparación de 6-(6-(2-(dimetilamino)propan-2-il)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo **5**:

A una solución de 6-(2-(dimetilamino)propan-2-il)nicotinaldehído (**4**, 0,75 g, 3,90 mmol) en etanol (40 ml) se le añadieron tiourea (0,29 g, 3,90 mmol), cianoacetato de etilo (0,41 ml, 3,90 mmol) y carbonato de potasio (1,61, 11,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el etanol y se secó para proporcionar el compuesto del título 6-(6-(2-(dimetilamino)propan-2-il)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**5**, 1,1 g, en bruto) en forma de un sólido de color parduzco. (M+H) calculado: 316,12; encontrado (M+H): 316,0

Etapla 5:

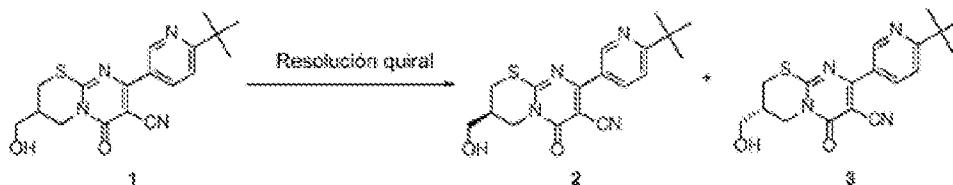


Preparación de 8-(6-(2-(dimetilamino)propan-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **6**:

- 5 A una solución de 6-(6-(2-(dimetilamino)propan-2-il)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**5**, 0,4 g, 1,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml), se le añadieron 1,3-dibromopropano (0,13 ml, 1,39 mmol) y trietilamina (0,5 ml, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por
- 10 cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 50 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(2-(dimetilamino)propan-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3] tiazin-7-carbonitrilo (**6** (ejemplo 128), 0,038 g, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,93 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,31 (s, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,31 (s, 6H). 2H fusionado con un pico residual de DMSO. (M+H) calculado: 356,15; encontrado (M+H): 356,2, pureza por HPLC: 98,55 %
- 15

Ejemplos 129 y 130

- Preparación de (S)-8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2** y (R)-8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**
- 20



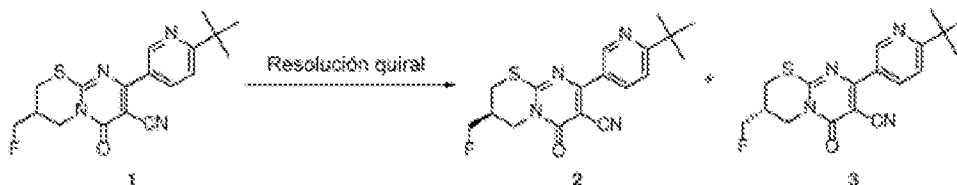
- 25 La resolución quiral se realizó usando la condición analítica: columna: CHIRALPAK IA (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil A: metil *tert*-butil éter, fase móvil B: alcohol isopropílico al 100 %, composición: 70:30, caudal: 1,0 ml/min. Los datos analíticos para los enantiómeros se dan a continuación.

Tabla 34: Los siguientes compuestos se separaron mediante el método descrito anteriormente

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
129		(S)-8-(6-(<i>tert</i> -butil)piridin-3-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,95 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,16 (dd, <i>J</i> ₁ = 2 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,02 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 4,42 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 3,55-3,49 (m, 3H), 3,24 (s a, 1H), 3,13 (t, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 3,28 (s a, 1H), 1,34 (s, 9H). (M+H) calculado: 357,13; encontrado (M+H): 357,3, pureza por HPLC quiral: 99,94 %
130		(R)-8-(6-(<i>tert</i> -butil)piridin-3-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,95 (s, 1H), 8,16 (dd, <i>J</i> ₁ = 2 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,03 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 4,42 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 1H), 3,55-3,49 (m, 3H), 3,23 (s a, 1H), 3,13 (t, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 3,28 (s a, 1H), 1,34 (s, 9H). (M+H) calculado: 357,13; encontrado (M+H): 357,3, pureza por HPLC quiral: 99,06 %

Ejemplos 131 y 132

Preparación de (S)-8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-(fluorometil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirrido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2** y (R)-8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-(fluorometil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**



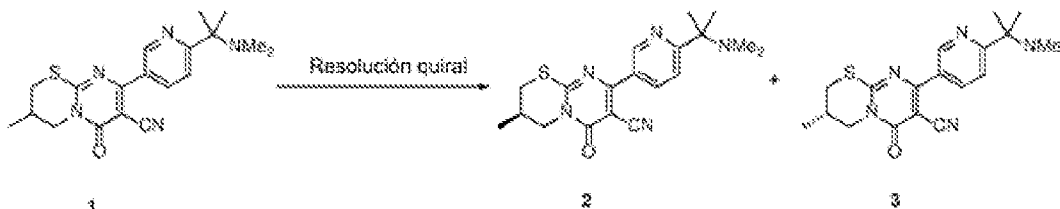
La resolución quiral se realizó usando la condición analítica: columna: CHIRALPAK IA (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil A: metil *tert*-butil éter, fase móvil B: alcohol isopropílico al 100 %, composición: 70:30, caudal: 1,0 ml/min. Los datos analíticos para los enantiómeros se dan a continuación.

Tabla 35: Los siguientes compuestos se separaron mediante el método descrito anteriormente

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
131		(S)-8-(6-(<i>tert</i> -butil)piridin-3-il)-3-(fluorometil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,95 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 8,17 (dd, <i>J</i> ₁ = 2 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 4,67 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,55 (t, <i>J</i> = 5,6, 1H), 4,42 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 1H), 3,23-3,18 (m, 1H), 2,65 (s a, 1H), 1,34 (s, 9H). (M+H) calculado: 359,13; encontrado (M+H): 359,1, pureza por HPLC quiral: 99,72 %
132		(R)-8-(6-(<i>tert</i> -butil)piridin-3-il)-3-(fluorometil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,95 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,17 (dd, <i>J</i> ₁ = 2 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,67 (s a, 1H), 4,55 (s a, 1H), 4,42 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,34-3,27 (s a, 1H), 3,23-3,21 (m, 1H), 2,65 (s a, 1H), 1,34 (s, 9H). (M+H) calculado: 359,13; encontrado (M+H): 359,1, pureza por HPLC quiral: 97,8 %

Ejemplos 133 y 134

Preparación de (R)-8-(6-(2-(dimetilamino)propan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2** y (S)-8-(6-(2-(dimetilamino)propan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**



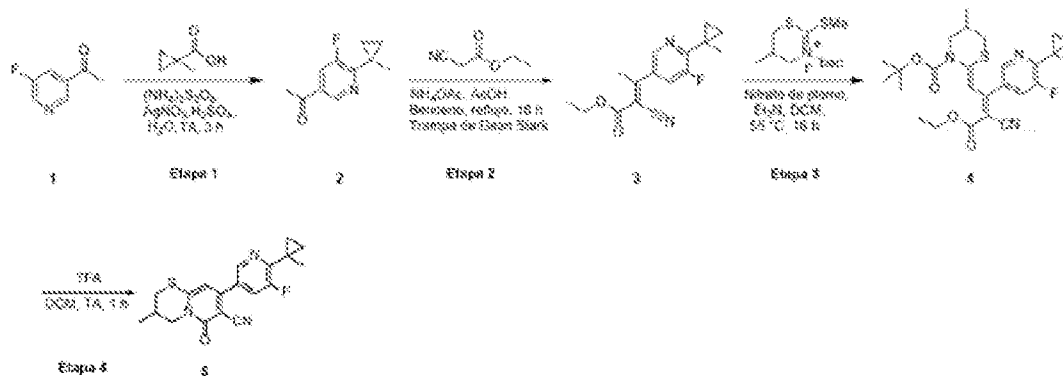
La resolución quiral se realizó usando la condición analítica: columna: CHIRALPAK IA (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil A: n-hexano, fase móvil B: dietilamina al 0,1 % en etanol, composición: 50:50, caudal: 1,0 ml/min. Los datos analíticos para los enantiómeros se dan a continuación.

Tabla 36: Los siguientes compuestos se separaron mediante el método descrito anteriormente

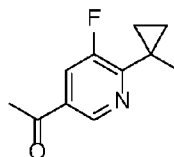
Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
133		(R)-8-(6-(2-(dimetilamino)propan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 8,94 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,32-3,24 (m, 1H), 3,08 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,12 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H). (M+H) calculado: 370,12, encontrado (M+H): 370,2, pureza por HPLC quiral: 99,42 %
134		(S)-8-(6-(2-(dimetilamino)propan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 8,93 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,23 (s, 1H), 3,07 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,11 (s, 6H), 1,32 (s, 6H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H). (M+H) calculado: 370,12, encontrado (M+H): 370,2, pureza por HPLC quiral: 99,29 %

Ejemplo 135

- 5 Preparación de 8-(5-fluoro-6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **5**



- 10 Etapa 1:



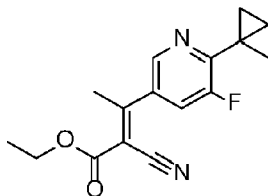
Preparación de 1-(5-fluoro-6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)etan-1-ona **2**:

- 15

A una solución de 1-(5-fluoropiridin-3-il)etan-1-ona (**1**, 5,2 g, 37,39 mmol), ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico (7,48 g, 74,79 mmol) y nitrato de plata (1,26 g, 7,47 mmol) en ácido sulfúrico acuoso al 10 % (100 ml) se le añadió persulfato de amonio (11,58 g, 48,91 mmol) disuelto en agua (200 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se

basificó usando una solución acuosa de amoníaco a pH 9 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 15 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 1-(5-fluoro-6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)etan-1-ona (**2**, 2,0 g, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. (M+H) calculado: 194,09; encontrado (M+H): 194,1

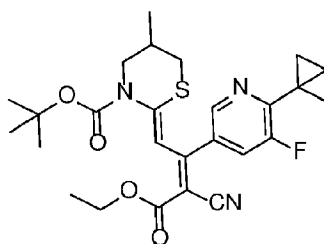
Etapas 2:



Preparación de (E)-2-ciano-3-(5-fluoro-6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)but-2-enoato de etilo **3**:

A una solución de 1-(5-fluoro-6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)etan-1-ona (**2**, 2,0 g, 10,35 mmol) y cianoacetato de etilo (2,07 ml, 22,77 mmol) en benceno (40 ml) se le añadieron ácido acético (0,62 ml, 11,17 mmol) y acetato de amonio (0,31 g, 4,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C usando un aparato dean stark durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el benceno, el residuo se interrumpió con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 40 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (E)-2-ciano-3-(5-fluoro-6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)but-2-enoato de etilo (**3**, 1,5 g, 50 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. (M+H) calculado: 289,13; encontrado (M+H): 289,1

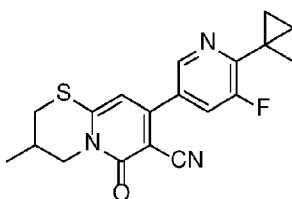
Etapas 3:



Preparación de (Z)-2-((E)-3-ciano-4-etoxi-2-(5-fluoro-6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-4-oxobut-2-en-1-ilideno)-5-metil-1,3-tiazinano-3-carboxilato de *tert*-butilo **4**:

A una solución de (E)-2-ciano-3-(5-fluoro-6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)but-2-enoato de etilo (**3**, 0,7 g, 2,42 mmol) en diclorometano (50 ml), se le añadieron yoduro de 3-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metil-2-(metiltio)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-3-ilo (1,27 g, 4,85 mmol), trietilamina (3,37 ml, 2,42 mmol) y nitrato de plomo (2,4 g, 7,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (Z)-2-((E)-3-ciano-4-etoxi-2-(5-fluoro-6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-4-oxobut-2-en-1-ilideno)-5-metil-1,3-tiazinano-3-carboxilato de *tert*-butilo (**4**, 0,1 g, en bruto) en forma de una goma amarilla. (M+H) calculado: 502,21; encontrado (M+H): 502,2

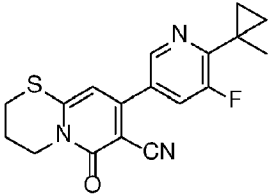
Etapas 4:



Preparación de 8-(5-fluoro-6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **5**:

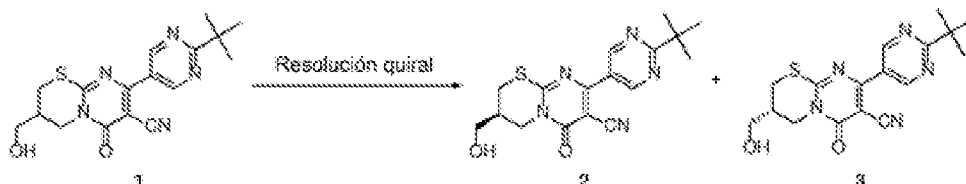
A una solución de (Z)-2-((E)-3-ciano-4-etoxi-2-(5-fluoro-6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-4-oxobut-2-en-1-ilideno)-5-metil-1,3-tiazinano-3-carboxilato de *tert*-butilo (**4**, 0,1 g, 0,19 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el ácido trifluoroacético, el residuo se diluyó con diclorometano (40 ml), se lavó con una solución de bicarbonato de sodio (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 60 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(5-fluoro-6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**5** (ejemplo **135**), 0,05 g, 7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,53 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,34 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,47-3,41 (m, 1H), 2,97 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,31 (s a, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 5H), 0,80 (s, 2H). 1H se fusionó con un pico de DMSO-agua. (M+H) calculado: 356,12; encontrado (M+H): 356,1, pureza por HPLC: 99,62 %

Tabla 37 El siguiente compuesto se preparó mediante el método descrito anteriormente:

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
136		8-(5-fluoro-6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,52 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,04 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,22 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,2 (s a, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,12 (s, 2H), 0,80 (s, 2H). (M+H) calculado: 342,10; encontrado (M+H): 342, pureza por HPLC: 99,53 %

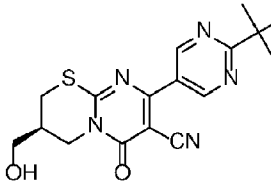
Ejemplos 137 y 138

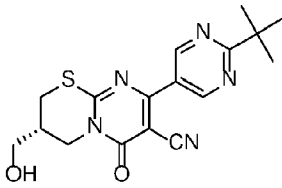
Preparación de (S)-8-(2-(*tert*-butil)pirimidin-5-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2** y (R)-8-(2-(*tert*-butil)pirimidin-5-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**



La resolución quiral se realizó usando la condición analítica: columna: CHIRALPAK IC (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil: metil *tert*-butil éter:etanol con dietilamina al 0,1 % (50:50), caudal: 1,0 ml/min. Los datos analíticos para los enantiómeros se dan a continuación.

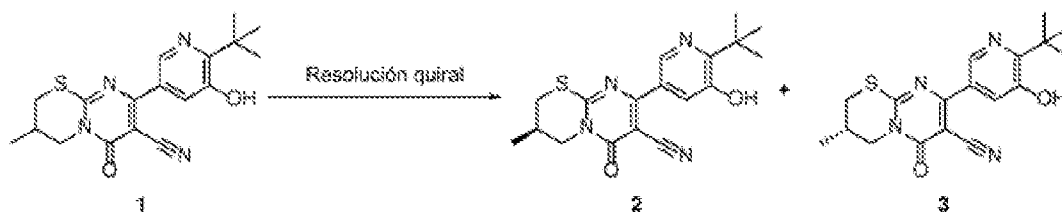
Tabla 38: Los siguientes compuestos se separaron mediante el método descrito anteriormente

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
137		(S)-8-(2-(<i>tert</i> -butil)pirimidin-5-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 9,15 (s, 2H), 5,03 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 4,43 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 3,57-3,51 (m, 3H), 3,16-3,11 (m, 1H), 2,31 (s a, 1H), 1,39 (s, 9H). 1H se fusionó con un pico de DMSO-agua. (M+H) calculado: 358,13; encontrado (M+H): 358,1, pureza por HPLC quiral: 99,65 %

138		(R)-8-(2-(<i>tert</i> -butil)pirimidin-5-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 9,15 (s, 2H), 5,03 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 4,43 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,57-3,51 (m, 3H), 3,16-3,11 (m, 1H), 2,31 (s a, 1H), 1,39 (s, 9H). 1H se fusionó con un pico de DMSO-agua. (M+H) calculado: 358,13; encontrado (M+H): 358,1; pureza por HPLC quirál: 99,86 %
-----	---	--	--

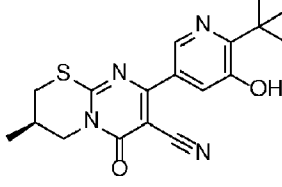
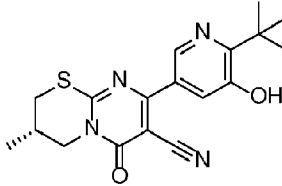
Ejemplos 139 y 140

- 5 Preparación de (R)-8-(6-(*tert*-butil)-5-hidroxipiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2** y (S)-8-(6-(*tert*-butil)-5-hidroxipiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**



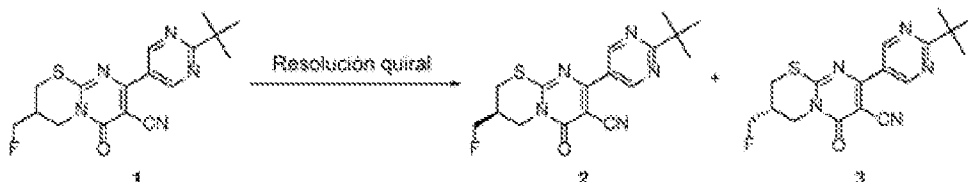
- 10 La resolución quirál se realizó usando las condiciones analíticas: columna: CHIRALPAK IA (250 mm x 4,6 mm x 5 µm) fase móvil: n-hexano:etanol con dietilamina al 0,1 % (50:50) caudal: 1,0 ml/min. Los datos analíticos para los enantiómeros se dan a continuación.

Tabla 39: Los siguientes compuestos se separaron mediante el método descrito anteriormente

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
139		(R)-8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-hidroxipiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,32 (s a, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,27 (d, <i>J</i> = 14,0 Hz, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,22 (s a, 1H), 3,06 (t, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 2,31 (s a, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 357,13; encontrado (M+H): 357,1; pureza por HPLC quirál: 99,61 %
140		(S)-8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-hidroxipiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10,32 (s a, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 4,27 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,22 (s a, 1H), 3,06 (t, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 2,34 (s a, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H); (M+H) calculado: 357,13; encontrado (M+H): 357,0; pureza por HPLC quirál: 99,02 %

Ejemplos 141 y 142

Preparación de (S)-8-(2-(*tert*-butil)pirimidin-5-il)-3-(fluorometil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2** y (R)-8-(2-(*tert*-butil)pirimidin-5-il)-3-(fluorometil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**



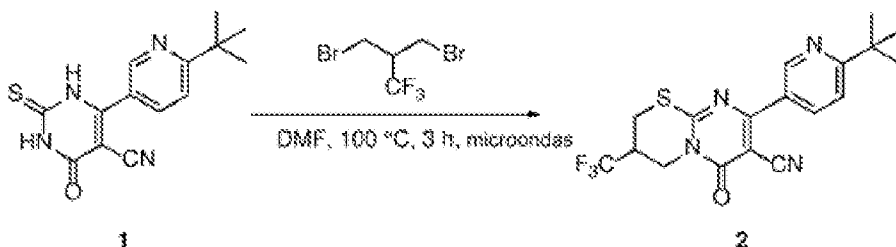
La resolución quiral se realizó usando la condición analítica: columna: CHIRALPAK IA (250 mm x 4,6 mm x 5 μ m), fase móvil: metil *tert*-butil éter: metanol con dietilamina al 0,1 % (95:05), caudal: 1,0 ml/min. Los datos analíticos para los enantiómeros se dan a continuación.

Tabla 40: Los siguientes compuestos se separaron mediante el método descrito anteriormente

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
141		(S)-8-(2-(<i>tert</i> -butil)pirimidin-5-il)-3-(fluorometil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,16 (s, 2H), 4,67 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 14 Hz, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,35-3,27 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,65 (s a, 1H), 1,39 (s, 9H). (M+H) calculado: 360,12; encontrado (M+H): 360,1, pureza por HPLC quiral: 99,99 %
142		(R)-8-(2-(<i>tert</i> -butil)pirimidin-5-il)-3-(fluorometil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,16 (s, 2H), 4,67 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,35-3,27 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,65 (s a, 1H), 1,39 (s, 9H). (M+H) calculado: 360,12; encontrado (M+H): 360,1, pureza por HPLC quiral: 96,75 %

Ejemplo 143

Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-6-oxo-3-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2**



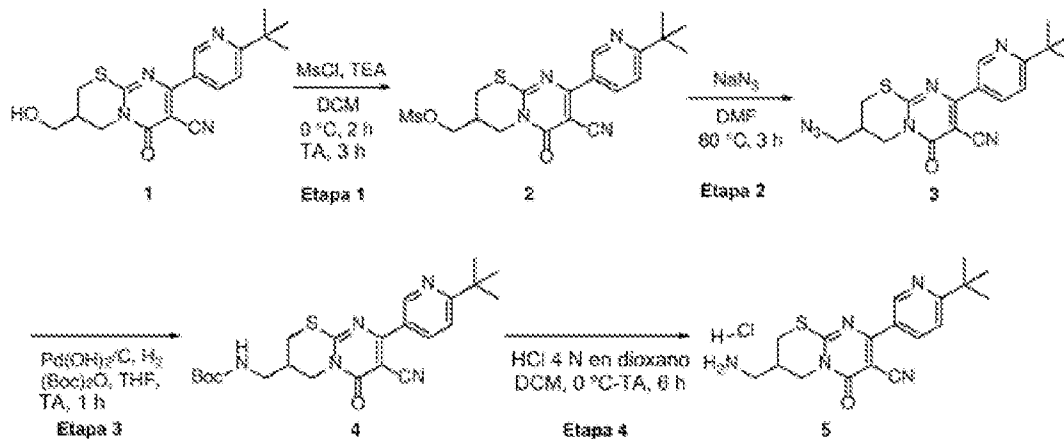
Una solución agitada de 6-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (**1**, 0,1 g, 0,34 mmol) y 3-bromo-2-(bromometil)-1,1,1-trifluoropropano (0,94 g, 0,34 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se sometió a irradiación con microondas durante 3 h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-6-oxo-3-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**2** (ejemplo 143), 0,008 g, 6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo pálido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,98 (s a, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,57 (d, J

= 13,6 Hz, 1H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,55-3,44 (m, 3H), 1,34 (s, 9H). (M+H) calculado: 395,11; encontrado (M+H): 395,1, pureza por HPLC: 99,32 %

Ejemplos 144 y 145

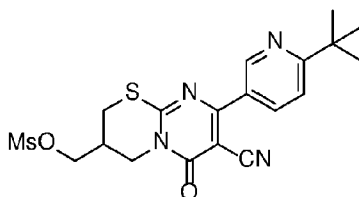
5

Preparación de ((8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo **4** y clorhidrato de 3-(aminometil)-8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **5**



10

Etapa 1:



15

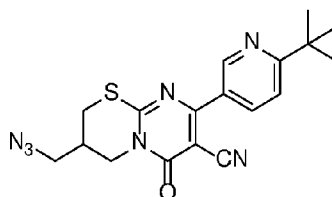
Preparación de metanosulfonato de (8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-il)metilo **2**:

20

A una solución de 8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**1**, 0,398 g, 1,11 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) enfriado a 0 °C, se le añadieron trietilamina (0,62 ml, 4,46 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,22 ml, 2,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y a continuación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 40 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-il)metil metanosulfonato (**2**, 0,38 g, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido de color parduzco. (M+H) calculado: 435,11; encontrado (M+H): 435,1

25

30 Etapa 2:



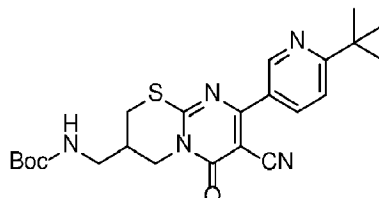
35

Preparación de 3-(azidometil)-8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**:

A una solución de metanosulfonato de (8-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-il)metil (**2**, 0,38 g, 0,88 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se le añadió azida de sodio (0,086 g, 1,32 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se

diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 40 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 3-(azidometil)-8-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**3**, 0,32 g, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color parduzco. (M+H) calculado: 382,14; encontrado (M+H): 382,1

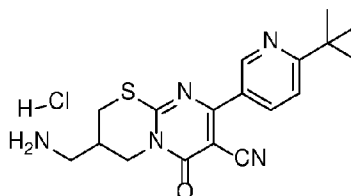
Etapas 3:



Preparación de ((8-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo **4**:

A una solución de 3-(azidometil)-8-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**3**, 0,15 g, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,11 ml, 0,47 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (0,03 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en una atmósfera de hidrógeno usando un globo. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 50 % en hexano para proporcionar el compuesto del título ((8-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (**4** (ejemplo 144), 0,075 g, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,95 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,29 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,1 (s, 3H), 2,31 (s a, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,34 (s, 9H). (M+H) calculado: 456,20; encontrado (M+H): 456,1, pureza por HPLC: 99,58 %

Etapas 4:



Preparación de clorhidrato de 3-(aminometil)-8-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo:

A una solución de ((8-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (**4**, 0,035 g, 0,07 mmol) en diclorometano (4 ml) enfriado a 0 °C se le añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (0,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El líquido sobrenadante se eliminó por decantación. El sólido se trituró con éter dietílico y pentano para proporcionar el compuesto del título clorhidrato de 3-(aminometil)-8-(6-(*terc*-butil)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**5** (ejemplo 145), 0,021 g, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino que es muy higroscópico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s a, 2H), 8,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,70 (s a, 1H), 4,37 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,44 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,25 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,65 (s a, 1H), 1,34 (s, 9H). (M+H) calculado: 392,12; encontrado (M+H): 356,2 (se observó masa de base libre), pureza por HPLC: 98,44 %

Tabla 41: Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente:

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
146		N-((8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-il)metil)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,81 (s, 1H), 8,10 (s a, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 4,31 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 1H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 3H), 3,11 (t, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 2,36 (s a, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). (M+H) calculado: 416,15; encontrado (M+H): 416,2, pureza por HPLC: 97,63 %
147		((8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-il)metil)carbamato de etilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,81 (s, 1H), 8,00 (dd, <i>J</i> ₁ = 1,6 Hz, <i>J</i> ₂ = 12,4 Hz, 1H), 7,38 (s a, 1H), 4,31 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,61-3,32 (m, 1H), 3,21-3,08 (m, 4H), 2,36-2,31 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H). (M+H) calculado: 446,16; encontrado (M+H): 446, pureza por HPLC: 99,1 %

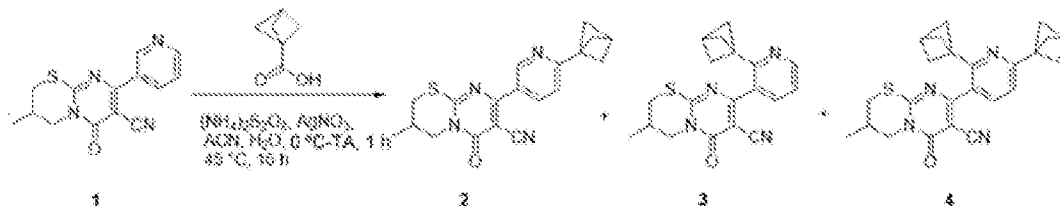
Ejemplos 148-150

- 5 Preparación de 8-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2**,

8-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3** y

10

8-(2,6-di(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **4**



15

A una suspensión agitada de 3-metil-6-oxo-8-(piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**1**, 0,15 g, 0,53 mmol), ácido biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (0,05 g, 0,44 mmol) y nitrato de plata (0,09 g, 0,53 mmol) en una mezcla de acetonitrilo:agua (5 ml, 1:1) se le añadió gota a gota una solución de persulfato de amonio (0,20 g, 0,89 mmol) en una mezcla de acetonitrilo:agua (5 ml, 1:1) durante 10 min a 0 °C. La mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente durante 30 min (mezcla de reacción cambió a una solución transparente). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se basificó a pH 9 con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar los compuestos del título 8-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**2** (**ejemplo 148**), 0,01 g, 6,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco, 8-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**3** (**ejemplo 149**), 0,09 g, 5,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco y 8-(2,6-di(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**4** (**ejemplo 150**), 0,07 g, 3,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

30

Tabla 42 Los datos analíticos para los compuestos del título se dan en la tabla a continuación

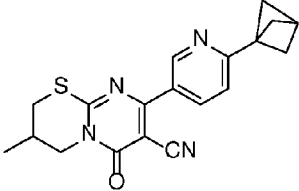
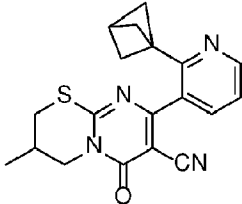
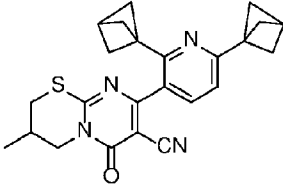
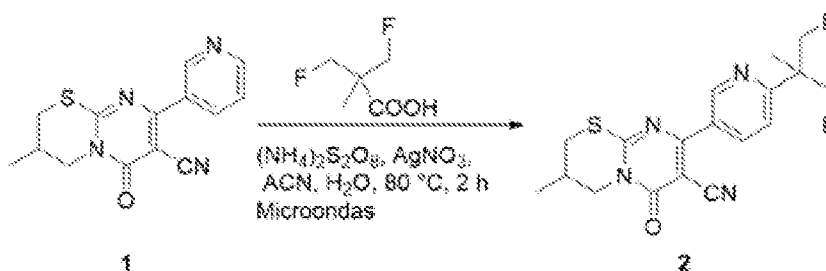
Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
148		(8-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,91 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,27 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,22 (s a, 1H), 3,06 (t, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 2,56 (s a, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,12 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 351,12; encontrado (M+H): 351,1, pureza por HPLC: 98,79 %
149		8-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,62 (s a, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,29 (d, <i>J</i> = 14,0 Hz, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,25 (s a, 1H), 3,09 (t, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 2,39 (s a, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,13 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 3H). (M+H) calculado: 351,12; encontrado (M+H): 351,1, pureza por HPLC: 99,09 %
150		8-(2,6-di(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 7,64 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,29 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,56 (t, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 3,28 (s a, 1H), 3,09 (t, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 2,31 (s a, 1H), 2,11 (s, 6H), 1,98 (s, 6H), 1,13 (s a, 3H). 2H se fusionaron con el pico de DMSO-agua. Calculado; (M+H): 417,17; encontrado (M+H): 417,2, pureza por HPLC: 99,0 %

Tabla 43: Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente:

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
151		8-(6-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,97 (s a, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,28 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,44-3,50 (m, 1H), 3,23 (s a, 1H), 3,07 (t, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 2,34 (s a, 1H), 1,34 (s, 6H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H). (M+H) calculado: 359,13; encontrado (M+H): 359,0, pureza por HPLC: 98,52 %
152		8-(6-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,96 (s a, 1H), 8,19 (dd, <i>J</i> ₁ = 6,0 Hz, <i>J</i> ₂ = 3,6 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,02 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 3,28 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,22 (s a, 2H), 1,34 (s, 6H). (M+H) calculado: 345,11; encontrado (M+H): 345,1, pureza por HPLC: 98,72 %
153		3-metil-8-(6-(3-metiloxetan-3-il)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,98 (s a, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,93 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 4,53 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 4,27 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,44-3,50 (m, 1H), 3,23 (s a, 1H), 3,07 (t, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 2,34 (s a, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 355,12; encontrado (M+H): 355,3, pureza por HPLC: 99,0 %
154		8-(6-(3-metiloxetan-3-il)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,98 (s a, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,94 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 4,54 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 4,02 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 2,28 (s a, 2H), 1,68 (s, 3H). 2H se fusionaron con el pico de DMSO-agua. (M+H) calculado: 341,1; encontrado (M+H): 341,1, pureza por HPLC: 98,07 %

Ejemplo 155

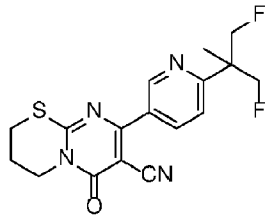
- 5 Preparación de 8-(6-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2**



- 10 A una suspensión agitada de 3-metil-6-oxo-8-(piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (1, 0,10 g, 0,35 mmol), ácido 3-fluoro-2-(fluorometil)-2-metilpropanoico (0,19 g, 1,41 mmol) y nitrato de plata (0,23 g, 1,41 mmol) en una mezcla de acetonitrilo:agua (3 ml, 1:1) se le añadió gota a gota una solución de persulfato de amonio (0,48 g, 2,11 mmol) en una mezcla de acetonitrilo:agua (3 ml, 1:1). La mezcla

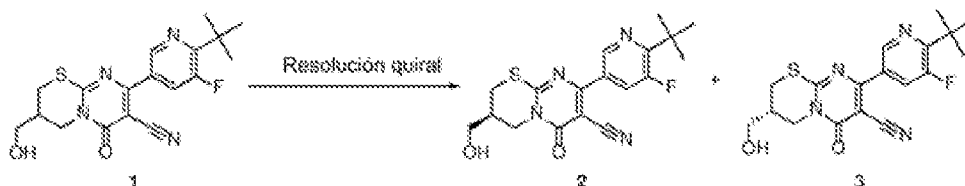
resultante se sometió a irradiación con microondas durante 2 h a 80 °C. La mezcla de reacción se basificó a pH 9 con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 40 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (2 (ejemplo 155), 0,013 g, 9,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,97 (s a, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,28 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,27 (s a, 1H), 3,07 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 2,35 (s a, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). (M+H) calculado: 377,12; encontrado (M+H): 377,1, pureza por HPLC: 98,39 %

Tabla 44: El siguiente compuesto se preparó mediante el método descrito anteriormente:

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
156		8-(6-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,97 (s a, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,85 (t, <i>J</i> = 10 Hz, 2H), 4,73 (t, <i>J</i> = 10 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,34 (s a, 2H), 2,22 (s a, 2H), 1,35 (s, 3H). (M+H) calculado: 363,1; encontrado (M+H): 363,1, pureza por HPLC: 98,07 %

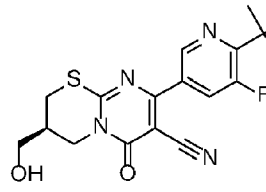
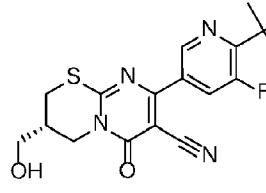
Ejemplos 157 y 158

Preparación de (S)-8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2** y (R)-8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**



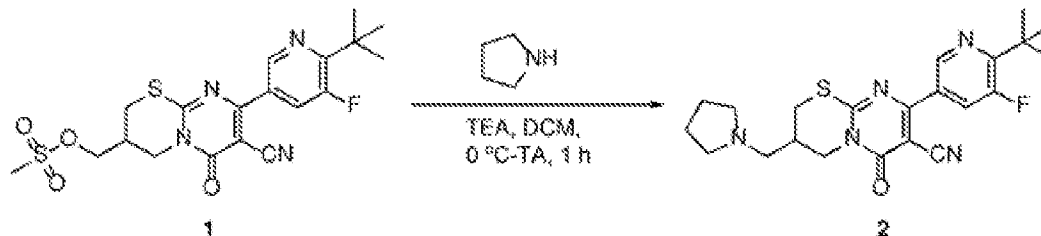
La resolución quiral se realizó usando la condición analítica: columna: CHIRALPAK IA (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil A: metil *tert*-butil éter, fase móvil B: dietilamina al 0,1 % en alcohol isopropílico, composición (A: B): (70:30), caudal: 1,0 ml/min. Los datos analíticos para los enantiómeros se dan a continuación.

Tabla 45: Los siguientes compuestos se separaron mediante el método descrito anteriormente

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
157		(S)-8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,81 (s, 1H), 8,0 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 5,03 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,42 (d, <i>J</i> = 14,0 Hz, 1H), 3,56-3,47 (m, 3H), 3,24 (s a, 1H), 3,13 (t, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 2,31-2,28 (m, 1H), 1,39 (s, 9H). (M+H) calculado: 375,12; encontrado (M+H): 375,1, Pureza por HPLC quiral: 99,8 %
158		(R)-8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,81 (s, 1H), 8,0 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 5,03 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,42 (d, <i>J</i> = 14,0 Hz, 1H), 3,56-3,5 (m, 3H), 3,24 (s a, 1H), 3,13 (t, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 2,31-2,28 (m, 1H), 1,39 (s, 9H). (M+H) calculado: 375,12; encontrado (M+H): 375,1, Pureza por HPLC quiral: 99,9 %

Ejemplo 159

Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2**



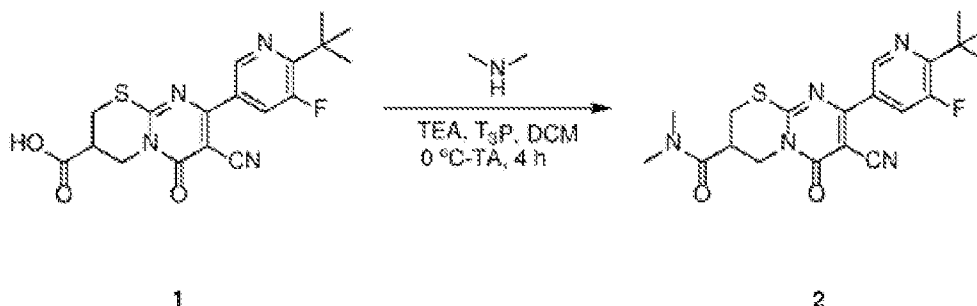
A una solución agitada de metanosulfonato de 8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-il)metil (**1**, 0,10 g, 0,22 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,88 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió pirrolidina (0,07 ml, 0,8839 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y diclorometano (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 50 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**2** (ejemplo 159), 0,012 g, 10,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,87 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,67 (s a, 4H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,05 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2,98 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,90 (s a, 4H), 1,38 (s, 9H). (M+H) calculado: 428,18; encontrado (M+H): 428,2, pureza por HPLC: 98,42 %

Tabla 46: El siguiente compuesto se preparó mediante el método descrito anteriormente:

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
160		8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-((dimetilamino)metil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,88 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 1H), 4,16 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,56-3,60 (m, 1H), 3,12 (s, 6H), 2,95-3,03 (m, 4H), 1,38 (s, 9H). (M+H) calculado: 402,17; encontrado (M+H): 402,2, pureza por HPLC: 99,76 %

Ejemplo 161

Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-7-ciano-N,N-dimetil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-carboxamida **2**



A una solución agitada de ácido 8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-carboxílico (**1**, 0,1 g, 0,25 mmol), dimetilamina (0,03 ml, 0,51 mmol, 2 M en tetrahydrofurano) en diclorometano (30 ml) se le añadió trietilamina (0,25 ml, 1,80 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de anhídrido 1-propanofosónico (T₃P) (0,62 ml, 0,51 mmol, 50 % en acetato de etilo) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con agua (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 4 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-7-ciano-N,N-

dimetil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-carboxamida (**2** (ejemplo 161), 0,041 g, 38 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,82 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,39 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). (M+H) calculado: 416,15; encontrado (M+H): 416,1, pureza por HPLC: 99,66 %

Tabla 47: Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente:

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
162		8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-(morfolin-4-carbonil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,82 (s, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 4,34 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 7H), 3,40-3,47 (m, 2H), 3,38-3,28 (m, 2H), 1,39 (s, 9H). (M+H) calculado: 458,16; encontrado (M+H): 458,0, pureza por HPLC: 99,82 %
163		8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-7-ciano-N-metil-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,82 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 4,28 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 14,4 Hz, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,16-3,13 (m, 1H), 2,62 (t, <i>J</i> = 12,0 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H). (M+H) calculado: 402,13; encontrado (M+H): 402,2, pureza por HPLC: 99,50 %

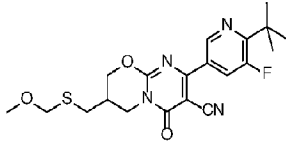
Ejemplo 164 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-((metiltio)metil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]oxazin-7-carbonitrilo **2**



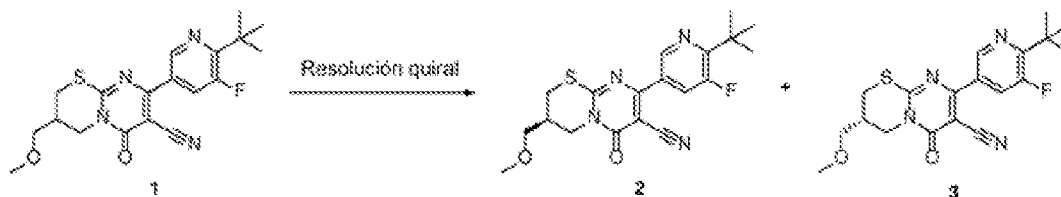
Una solución de 8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**1**, 0,09 g, 0,24 mmol) en diclorometano (6 ml), se le añadieron N,N-diisopropil etilamina (0,21 ml, 1,20 mmol) y yoduro de metilo (0,074 ml, 1,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con agua (2 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 40 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-((metiltio)metil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]oxazin-7-carbonitrilo (**2** (ejemplo 164), 0,03 g, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,83 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,37 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,16-4,12 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). (M+H) calculado: 389,14; encontrado (M+H): 389,1, pureza por HPLC: 99,24 %

Tabla 48: Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente:

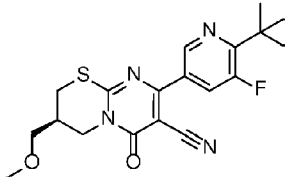
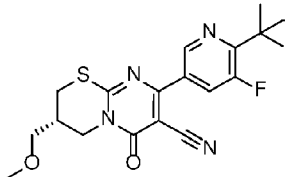
Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
165 **		8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-(((metoximetil)tio) metil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]oxazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,81 (s, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 4,73-4,59 (m, 2H), 4,41 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 3,65-3,53 (m, 2H), 3,32-3,15 (m, 6H), 1,39 (s, 9H). 1H fusionado con un pico residual de DMSO. (M+H) calculado: 419,15; encontrado (M+H): 419,1, pureza por HPLC: 99 %
** Ejemplo de referencia			

Ejemplos 166 y 167

- 5 Preparación de (S)-8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo 2 y (R)-8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo 3

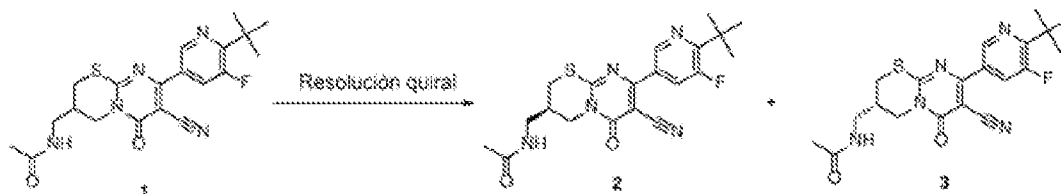


La resolución quiral se realizó usando la condición analítica: columna: CHIRALPAK IA (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil A: n-hexano, fase móvil B: dietilamina al 0,1 % en alcohol isopropílico, composición: 70:30, caudal: 1,0 ml/min. Los datos analíticos para los enantiómeros se dan a continuación.

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
166		(S)-8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 9,0 (s, 1H), 7,95 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,0 Hz, <i>J</i> ₂ = 12,4 Hz, 1H), 4,6 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,8 Hz, <i>J</i> ₂ = 15,2 Hz, 1H), 3,64 (dd, <i>J</i> ₁ = 10,0 Hz, <i>J</i> ₂ = 14,8 Hz, 1H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,22 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 2,5 (s a, 1H), 1,44 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 9H). (M+H) calculado: 389,14; encontrado (M+H): 389,3, pureza por HPLC quiral: 96,16 %
167		(R)-8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8,99 (s, 1H), 7,93 (dd, <i>J</i> ₁ = 1,6 Hz, <i>J</i> ₂ = 12,0 Hz, 1H), 4,6 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,8 Hz, <i>J</i> ₂ = 15,2 Hz, 1H), 3,63 (dd, <i>J</i> ₁ = 9,6 Hz, <i>J</i> ₂ = 14,4 Hz, 1H), 3,57-3,49 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,21 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 2,53-2,48 (m, 1H), 1,43 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 9H). (M+H) calculado: 389,14; encontrado (M+H): 389,3, pureza por HPLC quiral: 98,75 %

Ejemplos 168 y 169

Preparación de (R)-N-((8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-il)metil)acetamida **2** y (S)-N-((8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-il)metil)acetamida **3**



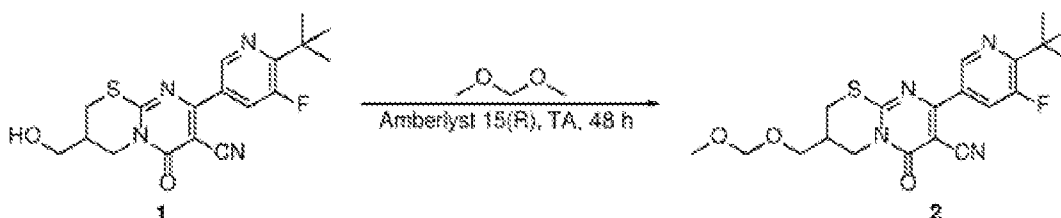
La resolución quiral se realizó usando la condición analítica: columna: CHIRALPAK IC (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil: metil *tert*-butil éter:etanol con dietilamina al 0,1 % (70:30), caudal: 1,0 ml/min. Los datos analíticos para los enantiómeros se dan a continuación.

Tabla 50: Los siguientes compuestos se separaron mediante el método descrito anteriormente

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
168		(R)-N-((8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-il)metil)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,81 (s, 1H), 8,10 (t, <i>J</i> = 5,6, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 4,30 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,25-3,08 (m, 4H), 2,36 (s a, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). (M+H) calculado: 416,15; encontrado (M+H): 416,3, pureza por HPLC quiral: 99,99 %
169		(S)-N-((8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-il)metil)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,81 (s, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 8,00 (dd, <i>J</i> ₁ = 1,6 Hz, <i>J</i> ₂ = 12,4 Hz, 1H), 4,30 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,25-3,08 (m, 4H), 2,36 (s a, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,38 (s, 9H). (M+H) calculado: 416,15; encontrado (M+H): 416,3, pureza por HPLC quiral: 98,68 %

Ejemplo 170

Preparación de 8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-((metoximetoxi)metil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2**



20

25

Una mezcla de 8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**1**, 0,2 g, 0,53 mmol), dimetoximetano (5 ml) y amberlyst 15(R) (0,1 g) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 25 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-((metoximetoxi)metil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**2** (ejemplo 170), 0,06 g, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,01 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 12,4 Hz,

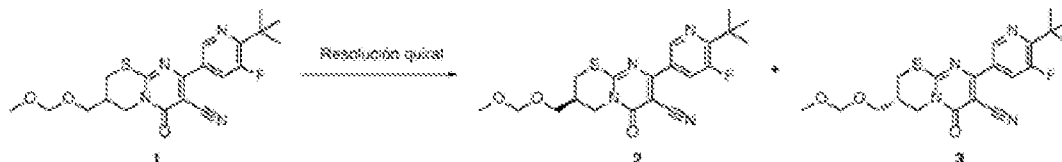
1H), 4,65-4,62 (m, 3H), 3,69-3,64 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,23 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,55 (s a, 1H), 1,44 (s, 9H). (M+H) calculado: 419,15; encontrado (M+H): 419,0, pureza por HPLC: 99,21 %

Ejemplos 171 y 172

5

Preparación de (S)-8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-((metoximetoxi)metil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2** y (R)-8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-((metoximetoxi)metil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**

10



La resolución quiral se realizó usando la condición analítica: Columna: CHIRALPAK IC (250 mm x 4,6 mm x 5 mic), fase móvil: metil *tert*-butil éter: etanol con dietilamina al 0,1 % (50:50), caudal: 1,0 ml/min. Los datos analíticos para los enantiómeros se dan a continuación.

15

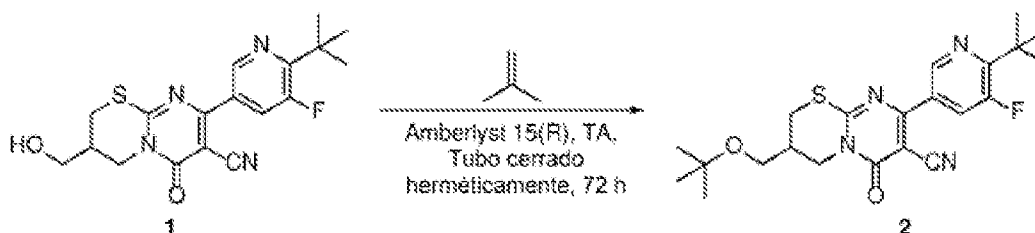
Tabla 51: Los siguientes compuestos se separaron mediante el método descrito anteriormente

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
171		(S)-8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-((metoximetoxi)metil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,0 (s, 1H), 7,94 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 12,4$ Hz, 1H), 4,65-4,59 (m, 3H), 3,71-3,65 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,56-2,55 (m, 1H), 1,43 (s, 9H); (M+H) calculado: 419,14; encontrado (M+H): 419,0, pureza por HPLC quiral: 99,78 %
172		(R)-8-(6-(<i>tert</i> -butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-((metoximetoxi)metil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,0 (s, 1H), 7,94 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 12,4$ Hz, 1H), 4,65-4,59 (m, 3H), 3,71-3,65 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,6-2,52 (m, 1H), 1,43 (s, 9H); (M+H) calculado: 419,14; encontrado (M+H): 419,0, pureza por HPLC quiral: 97,26 %

Ejemplo 173

20

Preparación de 3-(*tert*-butoximetil)-8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2**

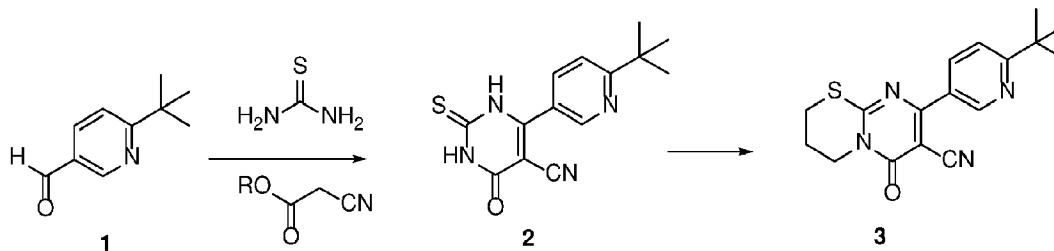


25

Una mezcla de 8-(6-(*tert*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**1**, 0,25 g, 0,667 mmol), 2-metilprop-1-eno (50 ml, 15 % en tetrahidrofurano) y amberlyst 15(R) (0,2 g) se agitó a temperatura ambiente durante 72 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexano seguido de TLC preparativa (fase

móvil: acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título 3-(*terc*-butoximetil)-8-(6-(*terc*-butil)-5-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (**2** (**ejemplo 173**), 0,03 g, 10 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,99 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J*₁ = 9,6 Hz, *J*₂ = 14,8 Hz, 1H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,26-3,21 (m, 2H), 2,43 (s, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,19 (s, 9H). (M+H) calculado: 431,19; encontrado (M+H): 431,1, pureza por HPLC: 99,9 %

Ejemplo 174: Síntesis de 8-(6-*terc*-butil-3-piridinil)-3,4-dihidro-6-oxo-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**



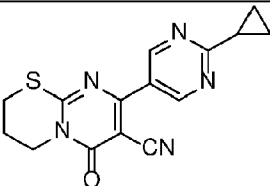
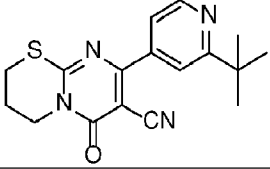
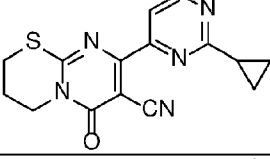
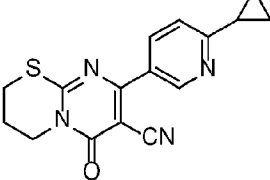
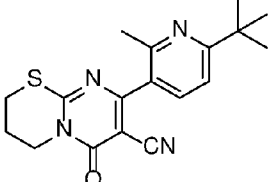
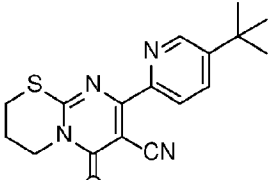
A una solución de 6-*terc*-butilpiridin-3-carbaldehído (1,22 g, 7,5 mmol), cianoacetato de etilo (0,85 g, 7,5 mmol) y tiourea (0,57 g, 7,5 mmol) en etanol absoluto (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (1,03 g, 7,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. Después de la finalización, el disolvente se eliminó y el residuo se vertió en agua enfriada con hielo con agitación. La solución se neutralizó con ácido acético glacial. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua y se secó para dar 1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-6-(6-*terc*-butil-3-piridinil)-2-tioxo-5-pirimidinacarbonitrilo **2** en forma de un sólido de color amarillo claro (1,7 g). MS: *m/z* = 287,1 (M+1), tiempo de retención: 1,49 min. El material se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

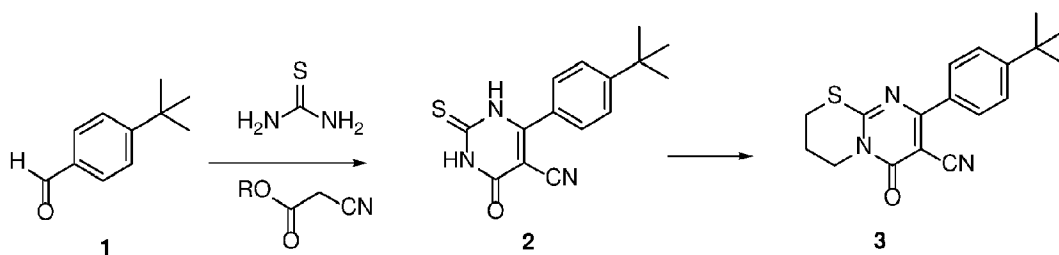
Una mezcla de 1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-6-(6-*terc*-butil-3-piridinil)-2-tioxo-5-pirimidinacarbonitrilo (69 mg, 0,24 mmol), 1,3-dibromopropano (52 mg, 0,26 mmol) y trietilamina (50 mg, 0,49 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 80 °C durante tres horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (10 ml) para formar un sólido. El sólido se filtró y se purificó por TLC preparativa con hexano y acetato de etilo para dar el producto **3** (**ejemplo 174**) (50 mg, 60 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,40 (s, 9H), 2,36 (m, 2H), 3,24 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 7,42 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 9,16 (s, 1H). MS: *m/z* = 327,2 (M+1), tiempo de retención: 1,75 min.

Ejemplos 175-183:

Tabla 52: Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente:

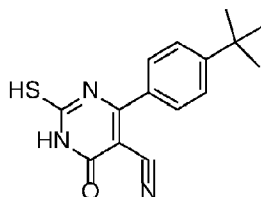
Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
175		8-(6- <i>terc</i> -butilpiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	1,27 (d, 3H), 1,38 (s, 9H), 2,40 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 9,16 (s, 1H). PM = 340,44; MS = 341; HPLC = 1,85 min
176		8-(2- <i>terc</i> -butilpirimidin-5-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	1,42 (s, 9H), 2,38 (m, 2H), 3,26 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 9,24 (s, 2H). PM = 327,4; MS = 328; HPLC = 1,86 min
177		8-(5- <i>terc</i> -butiltiofen-2-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	PM = 331,46; MS = 332; HPLC = 1,56 min
178		8-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-6-oxo-	PM = 311,36; MS = 312;

		2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	HPLC = 1,99 min
179		8-(2- <i>terc</i> -butilpiridin-4-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	PM = 326,42; MS = 327: HPLC = 1,65 min
180		8-(2-ciclopropilpirimidin-4-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	PM = 311,36; MS = 312: HPLC = 1,56 min
181		8-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	PM = 310,37; MS = 311: HPLC = 1,57 min
182		8-(6- <i>terc</i> -butil-2-metilpiridin-3-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	PM = 340,44; MS = 341: HPLC = 1,78 min
183		8-(5- <i>terc</i> -butilpiridin-2-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	PM = 326,42; MS = 327: HPLC = 1,80 min



Ejemplo 184: Síntesis de 8-(4-*terc*-butilfenil)-3,4-dihidro-6-oxo-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo 3 (Ejemplo de referencia)

Etapas 1. Preparación de 6-(4-*terc*-butilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-2-tio-5-pirimidinacarbonitrilo 2

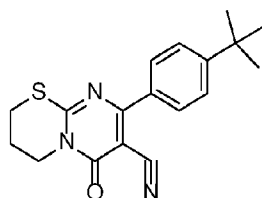


10

A una solución de 4-*terc*-butilbenzaldehído 1 (20,0 g, 0,123 mol), cianoacetato de etilo (13,9 g, 0,123 mol) y

tiourea (9,4 g, 0,123 mol) en etanol absoluto, se le añadió carbonato de potasio (17,1 g, 0,123 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. Después de la finalización, el disolvente se eliminó y el residuo se vertió en agua enfriada con hielo con agitación. La solución se neutralizó con ácido acético glacial. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua y se secó para dar 6-(4-*terc*-butilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-2-tioxo-5-pirimidinacarbonitrilo **2** en forma de un sólido de color amarillo claro (29 g, 82 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,30 (s, 9H), 7,48 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 11,60 (s, 1H), 11,93 (s a, 1H). MS: m/z = 286,1 (M+1), tiempo de retención: 1,63 min.

Etapa 2. Preparación de 8-(4-*terc*-butilfenil)-3,4-dihidro-6-oxo-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3**

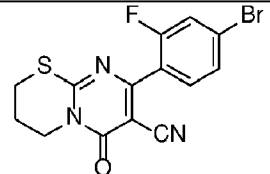
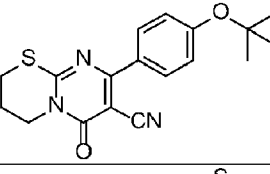
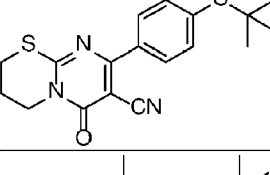
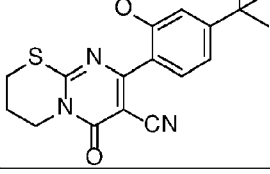


Una mezcla de 6-(4-*terc*-butilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-2-tioxo-5-pirimidinacarbonitrilo **2** (8,2 g, 28,8 mmol), 1,3-dibromopropano (6,1 g, 30,2 mmol) y trietilamina (5,8 g, 60,4 mmol) en DMF (50 ml) se calentó a 80 °C durante tres horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (100 ml) para formar un sólido. El sólido se filtró y se lavó con una mezcla de hexano y acetato de etilo (4:1, 20 ml) para dar el producto **3** (ejemplo 184) (6 g, 65 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,88 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,36 (m, 2H), 1,34 (s, 9H). MS: m/z = 326,2 (M+1), tiempo de retención: 1,93 min.

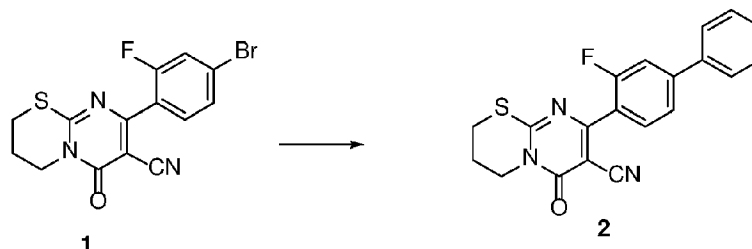
Ejemplos 185-193:

Tabla 53: los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente:

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
185 **		8-(4-metilfenil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	PM = 283,35
186 **		8-(2,4-dimetoxifenil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	PM = 329,37; MS = 330: HPLC = 1,55 min
187 **		8-(2,3-dimetoxifenil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	PM = 329,37; MS = 330: HPLC = 1,54 min
188 **		8-(2-metoxifenil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	PM = 299,35; MS = 300: HPLC = 1,54 min
189		8-(4-ciclopropilfenil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	PM = 309,39; MS = 310: HPLC = 1,79 min

190 **		8-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	2,38 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 7,44 (m, 3H). PM = 366,21; MS = 366; HPLC = 1,74 min
191 **		8-[4-(<i>tert</i> -butoxi)fenil]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	PM = 341,43; MS = 342; HPLC = 1,86 min
192 **		8-[4-(<i>tert</i> -butilsulfanil)fenil]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	PM = 357,49; MS = 358; HPLC = 1,99 min
193 **		8-(4- <i>tert</i> -butil-2-metoxifenil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	PM = 355,45; MS = 356; HPLC = 1,88 min
** Ejemplos de referencia			

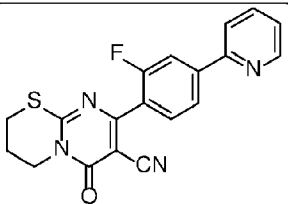
Ejemplo 194: Síntesis de 3,4-dihidro-8-(2-fluoro-4-fenilfenil)-6-oxo-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo (Ejemplo de referencia)



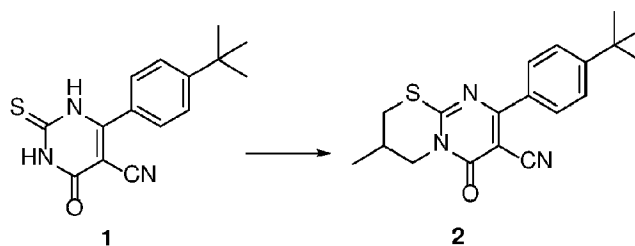
A una mezcla de 8-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidro-6-oxo-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **1** (50 mg, 0,154 mmol) y ácido fenilborónico (24,4 mg, 0,2 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadieron Pd(PPh₃)₄ (8,9 mg, 0,07 mmol) y una solución 2 M de Na₂CO₃ (0,5 ml). La mezcla se desgasificó durante 5 min y se calentó a 80 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con agua, se secó y se purificó por TLC preparativa con hexano y acetato de etilo (2:1) para dar el producto **2** (**ejemplo 194**) (15 mg). MS: m/z = 364,0 (M+1), tiempo de retención: 1,85 min.

15 Ejemplos 195-198:

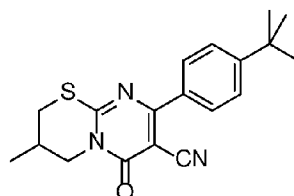
Tabla 54: Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente:

Número de ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
195**		8-[2-fluoro-4-(piridin-2-il)fenil]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	PM = 364,4; MS = 365; HPLC = 1,61 min
196**		8-[2-fluoro-4-(piridin-3-il)fenil]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	PM = 364,4; MS = 365;

		b[[1,3]thiazin-7-carbonitrilo	HPLC = 1,33 min
197**		8-[2-fluoro-4-(4-metilfenil)fenil]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	PM = 377,44; MS = 378: HPLC = 1,95 min
198**		8-{2-fluoro-4-[4-(propan-2-il)fenil]fenil}-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	PM = 405,49; MS = 406: HPLC = 2,08 min
** Ejemplos de referencia			

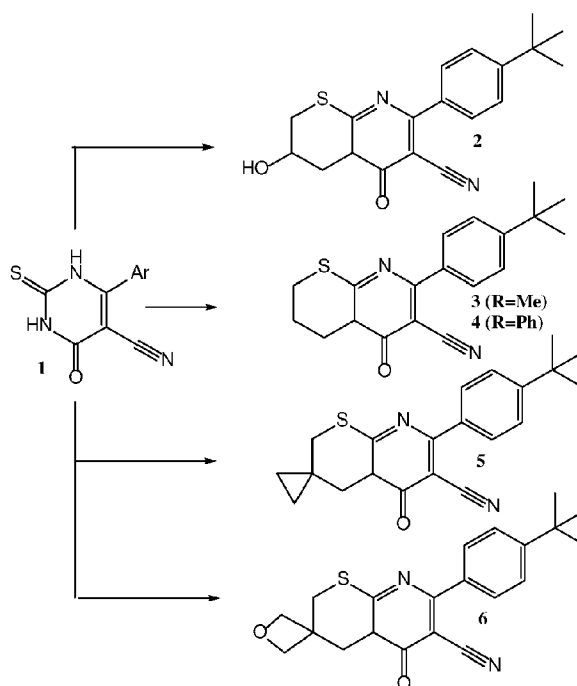


5 **Ejemplo 199:** Síntesis de 8-(4-*tert*-butilfenil)-3,4-dihidro-3-metil-6-oxo-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo 2 (Ejemplo de referencia)



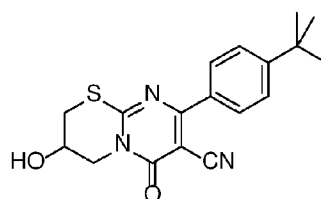
10 Una mezcla de 6-(4-*tert*-butilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-2-tioxo-5-pirimidinacarbonitrilo **1** (100 mg, 0,35 mmol), 1-bromo-3-cloro-2-metilpropano (63 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (72 mg, 0,71 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 80 °C durante tres horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (10 ml) para formar un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se purificó por TLC preparativa con hexano y acetato de etilo (1:1) para dar el producto **2** (**ejemplo 199**) (15 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,27 (d, 3H), 1,32 (s, 9H), 2,40 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,94 (d, 2H). MS: m/z = 340,1 (M+1), tiempo de retención: 2,02 min.

15



Ejemplos 200-204: Los siguientes compuestos 2-6 se prepararon mediante el método descrito anteriormente:

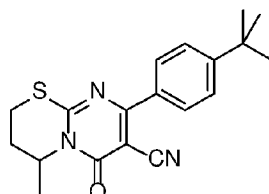
- 5 **Ejemplo 200:** Síntesis de 8-(4-*tert*-butilfenil)-3,4-dihidro-3-hidroxi-6-oxo-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **2** (Ejemplo de referencia)



- 10 Una mezcla de 6-(4-*tert*-butilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-2-tioxi-5-pirimidinacarbonitrilo (1000 mg, 3,5 mmol), epíclorohidrina (351 mg, 3,7 mmol) y trietilamina (720 mg, 7,1 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 80 °C durante tres horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (10 ml) para formar un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se purificó por cromatografía en columna con hexano y acetato de etilo (1:1) para dar el producto **2** (**ejemplo 200**) (500 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,40 (s, 9H), 2,42 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 9,18 (m, 1H). MS: m/z = 342,1 (M+1), tiempo de retención: 1,78 min.
- 15

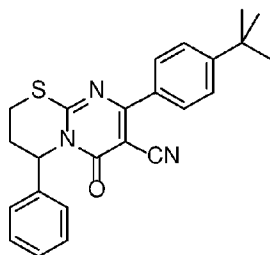
Ejemplo 201: Síntesis de 8-(4-*tert*-butilfenil)-3,4-dihidro-4-metil-6-oxo-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **3** (Ejemplo de referencia)

20



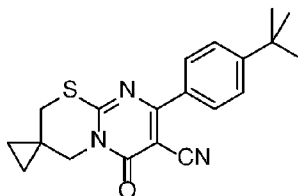
- 25 Una mezcla de 6-(4-*tert*-butilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-2-tioxi-5-pirimidinacarbonitrilo (100 mg, 0,35 mmol), cloruro de crotilo (35 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (72 mg, 0,71 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 80 °C durante tres horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (10 ml) para formar un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se purificó por TLC preparativa con hexano y acetato de etilo (1:1) para dar el producto **3** (**ejemplo 201**) (20 mg). MS: m/z = 340,1 (M+1), tiempo de retención: 2,07 min.

Ejemplo 202: Síntesis de 8-(4-*tert*-butilfenil)-3,4-dihidro-4-fenil-6-oxo-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo **4** (Ejemplo de referencia)



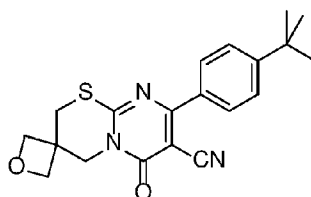
Una mezcla de 6-(4-*tert*-butilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-2-tio-5-pirimidinacarbonitrilo (100 mg, 0,35 mmol), cloruro de cinnamilo (56,2 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (72 mg, 0,71 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 80 °C durante tres horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (10 ml) para formar un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se purificó por TLC preparativa con hexano y acetato de etilo (1:1) para dar el producto **4** (**ejemplo 202**) (20 mg). MS: m/z = 402,1 (M+1), tiempo de retención: 2,15 min.

Ejemplo 203: Síntesis de 8'-(4-*tert*-butilfenil)-6'-oxo-4',6'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,3'-pirimido[2,1-b][1,3]tiazina]-7'-carbonitrilo **5** (Ejemplo de referencia)

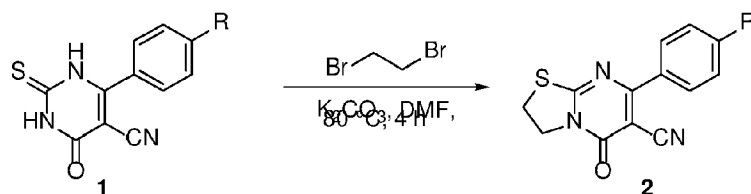


Una mezcla de 6-(4-*tert*-butilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-2-tio-5-pirimidinacarbonitrilo (100 mg, 0,35 mmol), 1,1-bis(bromometil)ciclopropano (83,9 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (72 mg, 0,71 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 80 °C durante tres horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (10 ml) para formar un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se purificó por TLC preparativa con hexano y acetato de etilo (1:1) para dar el producto **5** (**ejemplo 203**) (25 mg). MS: m/z = 352,1 (M+1), tiempo de retención: 2,03 min.

Ejemplo 204: Síntesis de 8'-(4-*tert*-butilfenil)-6'-oxo-4',6'-dihidro-2'H-espiro[oxetano-3,3'-pirimido[2,1-b][1,3]tiazina]-7'-carbonitrilo **6** (Ejemplo de referencia)

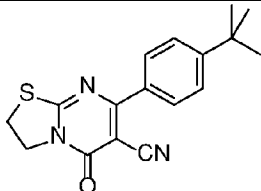
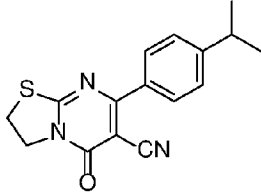
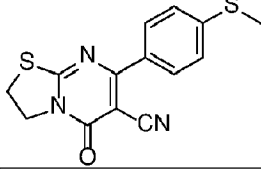
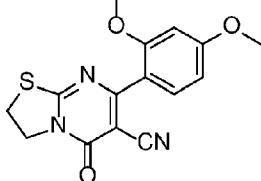
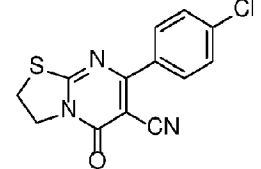


Una mezcla de 6-(4-*tert*-butilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-2-tio-5-pirimidinacarbonitrilo (100 mg, 0,35 mmol), 3,3-bis(clorometil)oxetano (57,1 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (72 mg, 0,71 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 80 °C durante tres horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (10 ml) para formar un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se purificó por TLC preparativa con hexano y acetato de etilo (1:1) para dar el producto **6** (**ejemplo 204**) (21 mg). MS: m/z = 368,1 (M+1), tiempo de retención: 1,87 min.

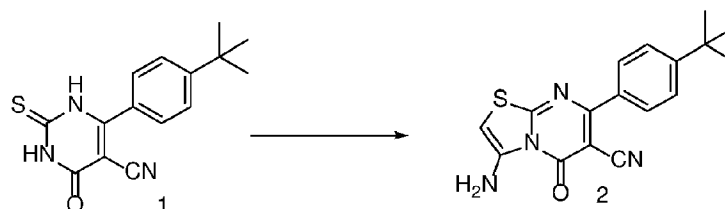


Ejemplos 205-209.

5 Tabla 55: Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente: (véase el **ejemplo 1** para determinar las condiciones)

Número de ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	Datos analíticos
205**		7-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-5-oxo-2H,3H,5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo	PM = 311,4
206**		5-oxo-7-[4-(propan-2-il)fenil]-2H,3H,5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo	PM = 297,38
207**		7-[4-(metilsulfanil)fenil]-5-oxo-2H,3H,5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo	PM = 301,39
208**		7-(2,4-dimetoxifenil)-5-oxo-2H,3H,5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo	PM = 315,35
209**		7-(4-clorofenil)-5-oxo-2H,3H,5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo	PM = 289,74
** Ejemplos de referencia			

Ejemplo 210: Síntesis de 3-amino-7-(4-*tert*-butilfenil)-5-oxo-5H-tiazolo[3, 2-a]pirimidin-6-carbonitrilo **2** (Ejemplo de referencia)

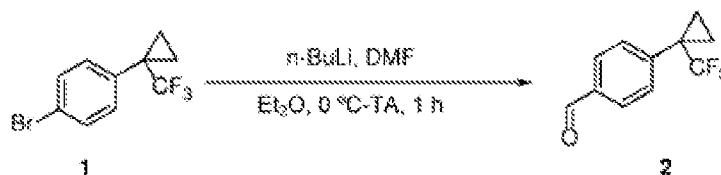


10 Una mezcla de 6-(4-*tert*-butilfenil)-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo-2-tioxo-5-pirimidinacarbonitrilo **1** (100 mg, 0,35 mmol), cloroacetnitrilo (26,4 mg, 0,35 mmol) y trietilamina (36 mg, 0,4 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante tres horas. El disolvente se eliminó. Al residuo se le añadió agua. La mezcla se acidificó con
 15 una solución de HCl concentrado. El sólido obtenido se filtró y se purificó por TLC preparativa para dar 3-amino-7-(4-*tert*-butilfenil)-5-oxo-5H-Tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo **2** (**ejemplo 210**) en forma de un sólido de color amarillo (30 mg). MS: m/z = 325,1, tiempo de retención: 1,79 min.

Síntesis de intermedios

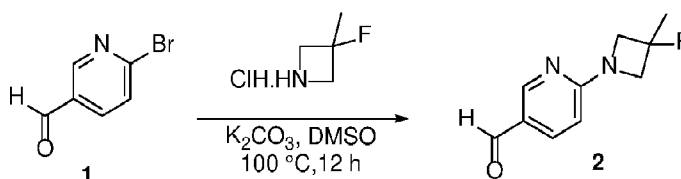
Preparación de 1-(6-(*tert*-butil)piridin-3-il)etan-1-ona:

- 5 Preparación de 4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzaldehído:



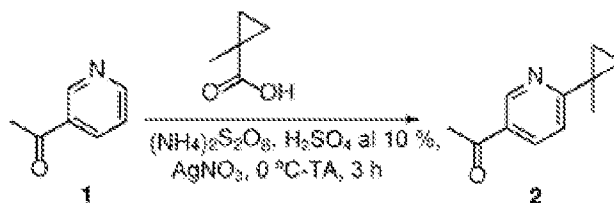
- 10 A una solución agitada de 1-bromo-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benceno (**1**, 0,5 g, 1,90 mmol) en éter dietílico (15 ml) enfriado a 0 °C, se le añadió gota a gota *n*-butil litio (0,94 ml, 1,90 mmol, 2 M en ciclohexano), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. A continuación, se añadió gota a gota una solución de N,N-dimetilformamida (0,23 ml, 3,04 mmol) en éter dietílico (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se añadió una solución al 10 % de ácido clorhídrico (10 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a un vacío no demasiado fuerte para proporcionar el compuesto del título 4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzaldehído (**2**, 0,38 g, en bruto) en forma de un líquido incoloro. El producto en bruto se llevó tal cual para la siguiente etapa.

- 20 Preparación de 6-(3-fluoro-3-metilazetidín-1-il)nicotinaldehído:

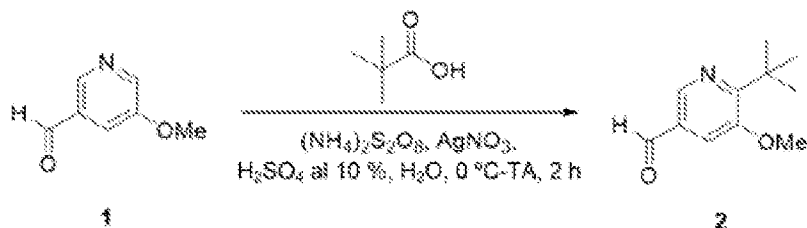


- 25 A una solución de 6-bromonicotinaldehído (**1**, 1,5 g, 8 mmol) en dimetilsulfóxido (30 ml), se le añadió clorhidrato de 3-fluoro-3-metilazetidina (1,52 g, 12 mmol) y carbonato de potasio (4,45 g, 32,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 100 % para proporcionar el compuesto del título 6-(3-fluoro-3-metilazetidín-1-il)nicotinaldehído (**2**, 1,1 g, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color parduzco. (M+H) calculado: 195,09; encontrado (M+H): 195

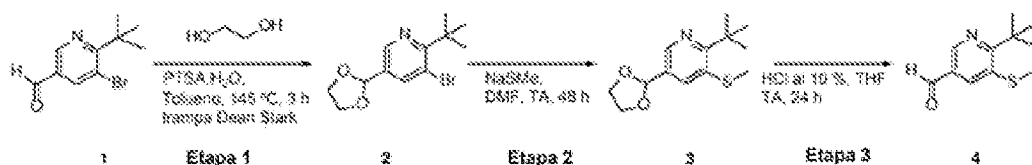
Preparación de 1-(6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)etan-1-ona **2**:



- 35 A una solución de 1-(piridin-3-il)etan-1-ona (**1**, 12 g, 99 mmol) en una solución acuosa del ácido sulfúrico al 10 % (150 ml) se le añadieron ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico (9,91 g, 99 mmol) y nitrato de plata (3,4 g, 19,8 mmol). A continuación, se añadió gota a gota una solución de persulfato de amonio (34 g, 12,39 mmol) en agua (150 ml) a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se basificó con amoníaco acuoso y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 1-(6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)etan-1-ona (**2**, 1,8 g, 10 % de rendimiento) en forma de un líquido de color amarillo pálido. (M+H) calculado: 176,10; encontrado (M+H): 176,2

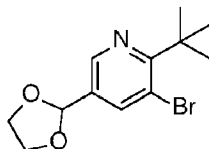
Preparación de 6-(*terc*-butil)-5-metoxinicotinaldehído **2**:

- 5 A una solución agitada de 5-metoxinicotinaldehído (**1**, 5,0 g, 36,4 mmol), ácido trimetilacético (7,4 g, 72,9 mmol) y nitrato de plata (1,2 g, 7,2 mmol) en ácido sulfúrico acuoso al 10 % (40 ml) se le añadió gota a gota una solución de persulfato de amonio (16,6 g, 72,9 mmol) en agua (80 ml) durante 30 min a 0 °C. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h (la suspensión incolora cambió a solución transparente de color amarillo). La mezcla de reacción se basificó a pH 9 con amoníaco acuoso y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 7 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 6-(*terc*-butil)-5-metoxinicotinaldehído (**2**, 2,0 g, 28,4 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. Calculado (M+H): 194,1; encontrado (M+H): 194,2

15 Preparación de 6-(*terc*-butil)-5-(metiltio)nicotinaldehído **4**

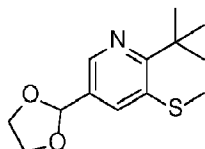
Etapa 1:

20

Preparación de 3-bromo-2-(*terc*-butil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)piridina:

- 25 A una solución agitada de 5-bromo-6-(*terc*-butil)nicotinaldehído (**1**, 2,0 g, 8,26 mmol) en tolueno (60 ml) se le añadieron etano-1,2-diol (9,2 ml, 165,2 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,78 g, 0,41 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 145 °C durante 2 h usando un aparato Dean stark. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa al 10 % de carbonato de potasio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 8 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 3-bromo-2-(*terc*-butil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (**2**, 2,1 g, 89 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. (M+H) calculado: 288,03; encontrado (M+H): 288,0

35 Etapa 2:

Preparación de 2-(*terc*-butil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-(metiltio)piridina **3**:

40

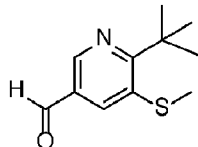
- Una mezcla de 3-bromo-2-(*terc*-butil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (**2**, 2,0 g, 1,74 mmol) y metanotiolato de sodio (2,5 g, 34,94 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10 % en hexano

45

para proporcionar el compuesto del título 2-(*tert*-butil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-(metiltio)piridina (**3**, 0,45 g, 25,4 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. (M+H) calculado: 254,1; encontrado (M+H): 254,1

Etapas 3:

5



Preparación de 6-(*tert*-butil)-5-(metiltio)nicotinaldehído **4**:

- 10 A una solución agitada de 2-(*tert*-butil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-(metiltio)piridina (**3**, 0,8 g, 3,15 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), se le añadió gota a gota ácido clorhídrico acuoso al 10 % (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 5 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 6-(*tert*-butil)-5-(metiltio)nicotinaldehído (**4**, 0,4 g, 60 % de rendimiento) en forma de un aceite de color verde pálido. (M+H) calculado: 210,09; encontrado (M+H): 209,9

- Ensayo de fluorescencia GluN2D PAM CIQ** Se transfectaron células HEK293 para expresar GRIN1 humano (variante NR1-3, Origene, SKU N.º: SC115601, Rockville, MD) y GRIN2D (locus NCBI NM_000836, secuencia optimizada y sintetizada por GenScript) y se cultivaron como un monocapa adherente a 37 °C, CO₂ al 5 % en DMEM/Ham's F12 + FBS al 10 % (Hyclone SH3007.03T en presencia de ARL-15896 2,5 mM (AdooQ Bioscience, Irvine CA). Para preparar las células para un experimento, se aclararon con PBS de Dulbecco (sin Ca²⁺ ni Mg²⁺) y se desprendieron del matraz con TrypLE™ Express (Life Technologies, Carlsbad, CA) usando los métodos recomendados por el fabricante. Las células recogidas del matraz se lavaron dos veces en una solución salina equilibrada de Hanks sin Ca²⁺/Mg²⁺ + HEPES 20 mM (HBSS), y se contaron y se evaluaron para determinar su viabilidad con azul de tripano. A continuación, las células lavadas se cargaron con colorante suspendiéndolas de nuevo en colorante sensible al calcio Fluo-8/AM más el Componente B (AAT Bioquest, Sunnyvale, CA) diluido en HBSS. Para permitir que las células absorbieran el colorante fluo-8, se incubaron en la oscuridad durante 15 min a 37 °C, seguido de 30 min a 22-25 °C. Después de la carga con colorante, las células se lavaron y suspendieron de nuevo en HBSS y se colocaron en placas de 384 pocillos (Falcon 353962; Corning, Big Flats, NY) a razón de 20.000-30.000 células/pocillo en un volumen final de 25 µl/pocillo. Las placas celulares se centrifugaron a 200 x g, durante 2 minutos a 21 °C, para crear una monocapa de células en el fondo de los pocillos.

35

- Para iniciar un ensayo, se añadieron 10 µl de compuesto de prueba o tampón a cada pocillo de la placa celular y se preincubaron durante 10 minutos en la oscuridad. Después de 10 minutos, la placa celular se colocó en un lector de placas FDSS 6000 (Hamamatsu Photonics, Middlesex, NJ); se recogieron lecturas de fluorescencia de referencia durante 20 segundos. A continuación, se añadieron 25 µl de solución de agonista (glutamato 3 µM, glicina 3 µM y Ca²⁺ 1 mM en HBSS) y se registró el cambio de fluorescencia durante 3 minutos.

40

- Los resultados se calcularon comparando los efectos de los compuestos de prueba con los del estándar de la bibliografía GluN2C/D PAM CIQ (100 µM). El aumento de la fluorescencia en presencia de CIQ menos el aumento inducido por glutamato + glicina solo se fijó en el 100 %. Las respuestas inducidas por compuestos que eran mayores que eso en presencia de la concentración estándar de CIQ fueron superiores al 100 % y las respuestas menores fueron inferiores al 100 %.

45

- Ensayo de potenciación de ovocitos NR2D.** Los ovocitos de *Xenopus* (*Xenopus* 1, Dexter, MI) se separaron inicialmente de los lóbulos de un ovario usando unas pinzas quirúrgicas; a continuación se defolicularon mediante agitación constante a temperatura ambiente en tampón OR-2 (NaCl 82,5 mM; KCl 2,5 mM; MgCl₂ 1 mM; HEPES 5 mM; pH 7,4) que contenía 2 mg/ml de collagenasa tipo 1 (Fisher Scientific, EE.UU.) durante 1,5-2 horas. A continuación, se aspiraron suavemente las células con una pipeta Pasteur para eliminar el tejido folicular; a esto le siguió un lavado tres veces con OR-2 para eliminar todos los restos de collagenasa. A continuación, los ovocitos se lavaron en ND-96 (NaCl 96 mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 5 mM, 50 ng/l de gentamicina, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomina; pH 7,6) tres veces y a esto le siguió una incubación en ND-96 a temperatura ambiente con agitación suave durante 15 minutos; posteriormente, se almacenaron durante al menos 2 horas a 16 °C antes de clasificarlos y seleccionarlos para inyección. Los ovocitos seleccionados para inyección se incubaron durante una noche en ND-96 a 16 °C.

55

- El *GRIN1* humano (variante de transcripción NR1-3 (Origene, SKU N.º: SC115601, Rockville, MD) y *GRIN2D* (locus NCBI NM_000836, secuencia optimizada y sintetizada por GenScript) se linealizaron y se transcribieron

60

usando el kit mMessage mMachine (Life Technologies) y los promotores SP6 (para GluN1) y T7 (para GluN2D). Los ARNc se mezclaron en una relación de 1 GluN1:2 GluN2. A cada ovocito se le inyectaron 50 nl de ARNc y se almacenaron en ND96 (NaCl 96 mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 5 mM, 50 ng/l de gentamicina, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina; pH 7,6) a 160 °C durante 72 h antes del registro.

5

Las corrientes se registraron usando un amplificador de abrazadera de voltaje de dos electrodos (abrazadera de ovocitos OC-725C; Warner Instrument Corp, Hamden, CT) y se digitalizaron usando el software Digidata 1550A y pClamp (v.10) (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Los electrodos se llenaron con KCl 3 M y tenían resistencias que variaron entre 0,2-1 MΩ. Todas las mediciones se realizaron a un potencial de mantenimiento de -40 mV. Las células se perfundieron continuamente con una solución de registro de ovocitos que contenía NaCl 90 mM, KCl 1 mM, BaCl₂ 0,5 mM y HEPES 10 mM (pH 7,4). Se aplicaron glutamato y glicina (coagonistas) a concentraciones respectivas de 10 µM cada uno. Se aplicaron coagonistas hasta que se alcanzó un nivel estable y a continuación se añadieron los compuestos de prueba en presencia continua de coagonistas hasta que se alcanzó un nuevo nivel estable. Después de la adición de la última concentración del compuesto de prueba, el ovocito se lavó con tampón de registro de ovocitos. La fracción de corriente restante se calculó como [(corriente en presencia del compuesto de prueba - corriente de fondo)/(corriente de coagonista - corriente de fondo)] y los valores de Cl₅₀ se calcularon usando Prism 6.0 (Graphpad).

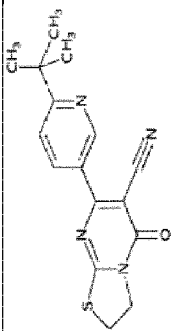
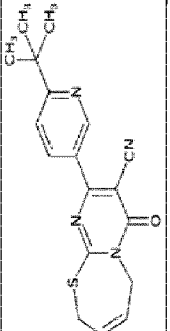
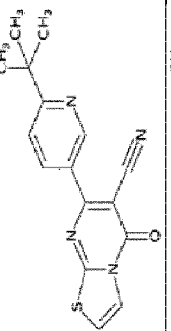
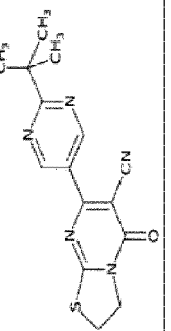
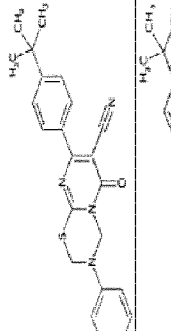
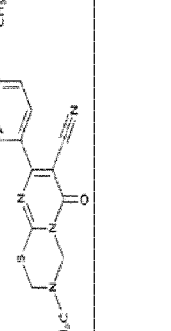
10

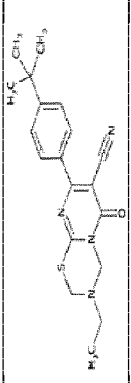
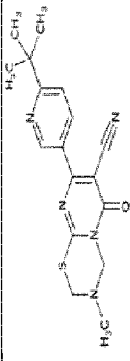
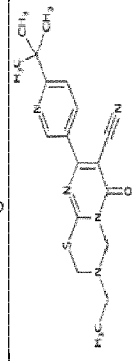
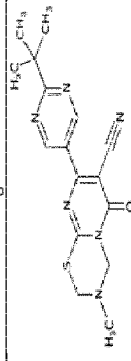
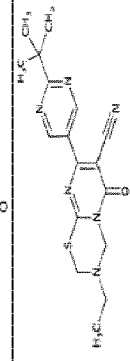
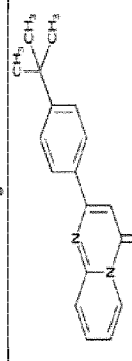
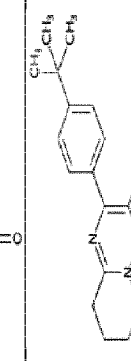
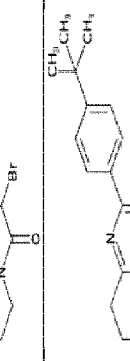
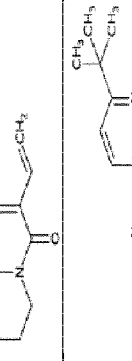
15

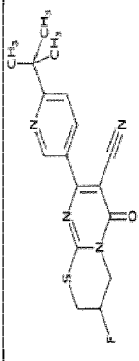
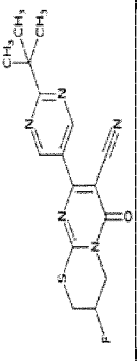
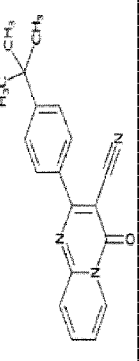
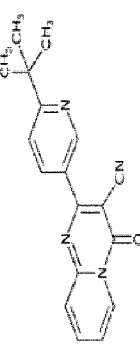
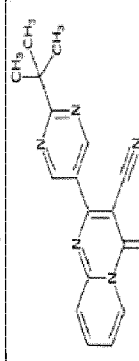
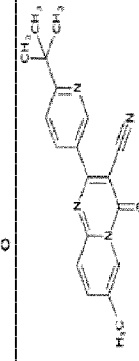
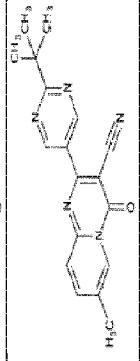
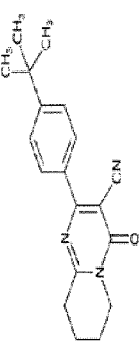
20

Los resultados del ensayo anterior se muestran en la Tabla de actividades

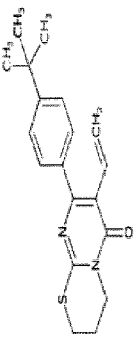
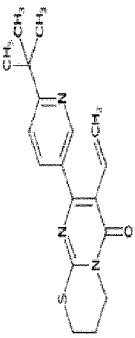
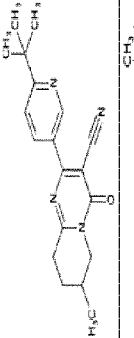
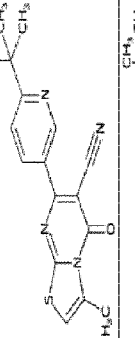
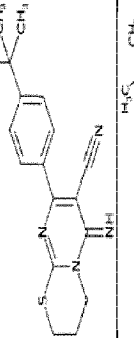
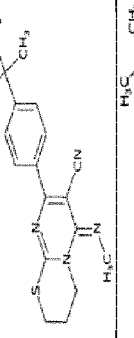
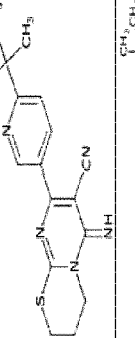
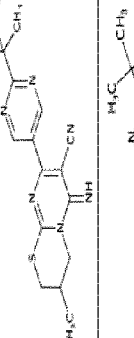
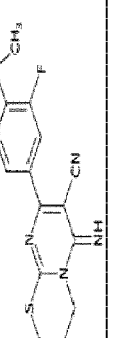
TABLA DE ACTIVIDADES

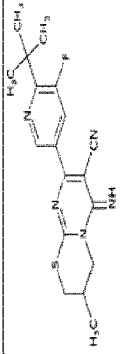
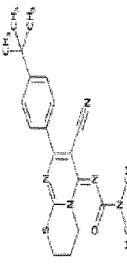
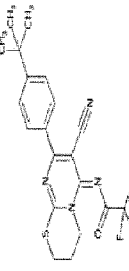
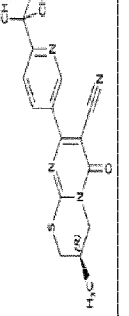
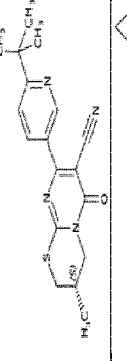
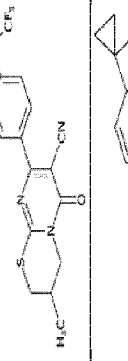
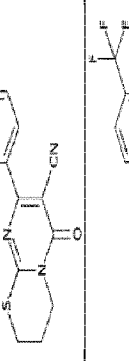
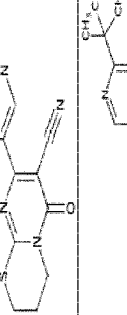
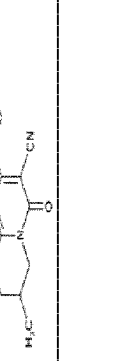
N.º de ejemplo	Estructura	IUPAC	Fórmula química	Masa exacta (g/mol)	% de potenciación de ovocitos NR2D a razón de 10 uM	Efecto medido máx. prom. de CIQ del porcentaje de NR2D
1		7-(6- <i>terc</i> -butilpiridin-3-il)-5-oxo-2H,3H,5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo	C16H16N4OS	312,1045	**	NE
2		2-(6- <i>terc</i> -butilpiridin-3-il)-4-oxo-4H,6H,9H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazepin-3-carbonitrilo	C18H18N4OS	338,1201	*	NE
3		7-(6- <i>terc</i> -butilpiridin-3-il)-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo	C16H14N4OS	310,0888	**	NE
4		7-(2- <i>terc</i> -butilpirimidin-5-il)-5-oxo-2H,3H,5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo	C15H15N5OS	313,0997	**	NE
5		8-(4- <i>terc</i> -butilfenil)-6-oxo-3-fenil-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3,5]tiadiazin-7-carbonitrilo	C23H22N4OS	402,1514	*	NE
6		8-(4- <i>terc</i> -butilfenil)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3,5]tiadiazin-7-carbonitrilo	C18H20N4OS	340,1358	*	NE

7		8-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-3-etil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3,5]tiadiazin-7-carbonitrilo	C19H22N4OS	354, 1514	*	NIE
8		8-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3,5]tiadiazin-7-carbonitrilo	C17H19N5OS	341, 131	*	NIE
9		8-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-3-etil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3,5]tiadiazin-7-carbonitrilo	C18H21N5OS	355, 1467	*	NIE
10		8-(2- <i>tert</i> -butilpirimidin-5-il)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3,5]tiadiazin-7-carbonitrilo	C16H18N6OS	342, 1263	*	NIE
11		8-(2- <i>tert</i> -butilpirimidin-5-il)-3-etil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3,5]tiadiazin-7-carbonitrilo	C17H20N6OS	356, 1419	*	NIE
12		2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	C18H18N2O	278, 1419	*	NIE
13		3-bromo-2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-4H,6H,7H,8H,9H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	C18H21BrN2O	360, 0837	NA	NIE
14		2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-3-etenil-4H,6H,7H,8H,9H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	C20H24N2O	308, 1889	NA	NIE
15		3-bromo-2-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-4H,6H,7H,8H,9H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	C17H20BrN3O	361, 079	*	NIE

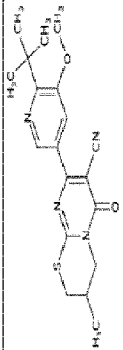
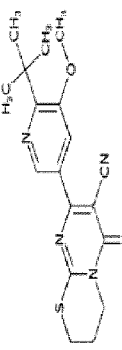
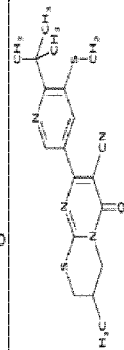
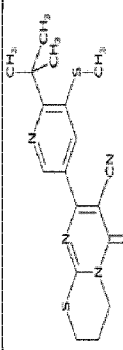
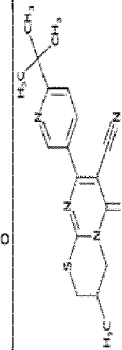
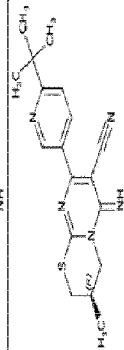
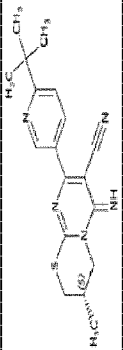
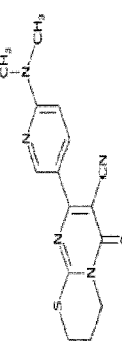
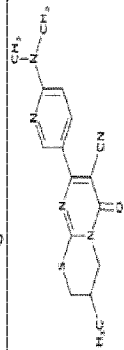
16		8-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-3-fluoro-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H17FN4OS	344,1107	**	NIE
17		8-(2- <i>tert</i> -butilpirimidin-5-il)-3-fluoro-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C16H16FNSOS	345,106	**	NIE
18		2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-3-carbonitrilo	C19H17N3O	303,1372	**	NIE
19		2-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-3-carbonitrilo	C18H16N4O	304,1324	**	NIE
20		2-(2- <i>tert</i> -butilpirimidin-5-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-3-carbonitrilo	C17H15N5O	305,1277	**	***
21		2-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-3-carbonitrilo	C19H18N4O	318,1481	**	NIE
22		2-(2- <i>tert</i> -butilpirimidin-5-il)-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-3-carbonitrilo	C18H17NSO	319,1433	**	NIE
23		2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-4-oxo-4H,6H,7H,8H,9H-pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-3-carbonitrilo	C19H21N3O	307,1685	*	NIE

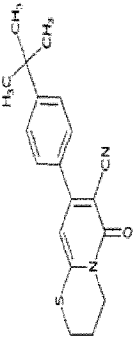
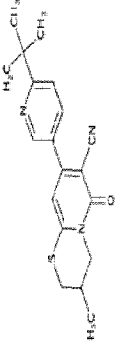
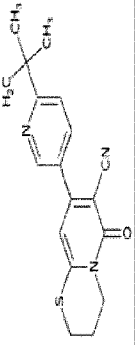
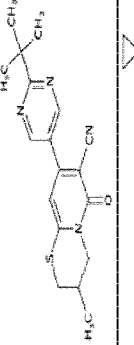
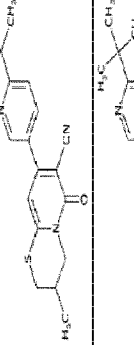
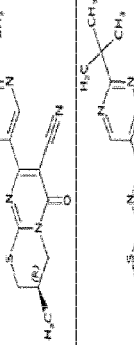
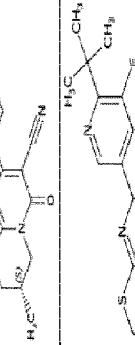
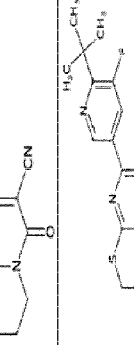
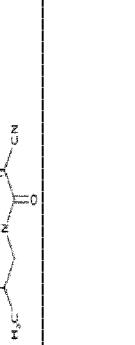
24		8-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-3,3-difluoro-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H16F2N4OS	362,1013	**	NIE
25		2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-3-(metilsulfinil)-4H,6H,7H,8H,9H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	C19H24N2OS	328,1609	NA	NIE
26		2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-3-metanosulfinil-4H,6H,7H,8H,9H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	C19H24N2O2S	344,1558	NA	NIE
27		2-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-3-(metilsulfinil)-4H,6H,7H,8H,9H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	C18H23N3OS	329,1562	NA	NIE
28		7-bromo-8-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona	C17H19BrN2OS	378,0401	**	NIE
29		8-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-7-metil-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona	C18H22N2OS	314,1453	*	NIE
30		7-bromo-8-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona	C16H18BrN3O5	379,0354	**	NIE
31		8-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-7-metil-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona	C17H21N3OS	315,1405	*	NIE

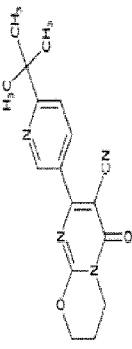
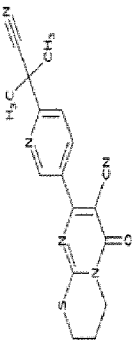
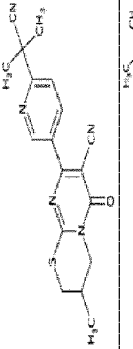
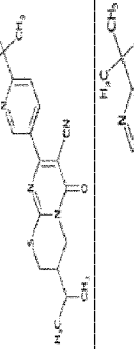
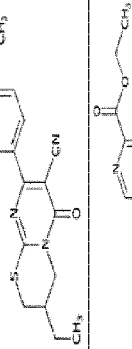
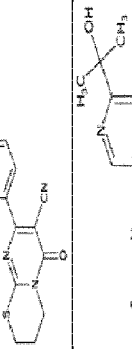
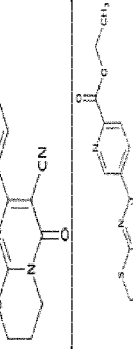
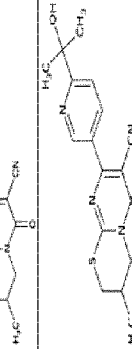
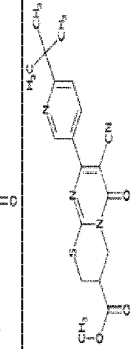
32		8-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-7-etenil-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona	C19H22N2O5	326, 1453	*	NIE
33		8-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-7-etenil-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona	C18H21N3O5	327, 1405	*	NIE
34		2-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-7-metil-4-oxo-4H,6H,7H,8H,9H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo	C19H22N4O	322, 1794	*	NIE
35		7-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-3-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo	C17H16N4O5	324, 1045	**	NIE
36		8-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-6-imino-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20N4S	324, 1409	***	***
37		(6Z)-8- <i>tert</i> -butilfenil)-6-(metilimino)-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H22N4S	338, 1565	***	****
38		8-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-6-imino-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H19N5S	325, 1361	****	***
39		8-(2- <i>tert</i> -butilpirimidin-5-il)-6-imino-3-metil-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H20N6S	340, 147	****	****
40		8-(6- <i>tert</i> -butil-S-fluoropiridin-3-il)-6-imino-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H18FN5S	343, 1267	****	NIE

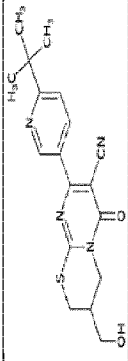
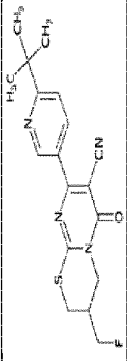
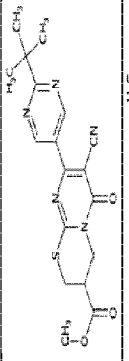
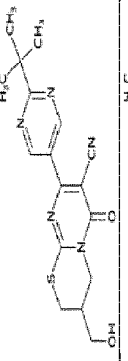
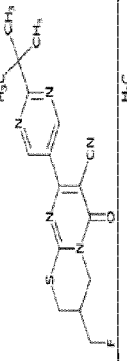
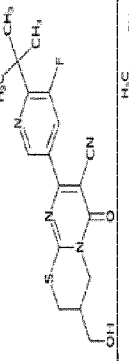
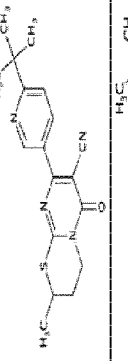
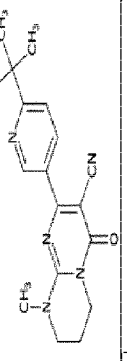
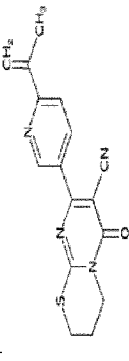
41		8-(6- <i>tert</i> -butyl-5-fluoropiridin-3-yl)-6-imino-3-metil-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20FN5S	357,1423	****	NIE
42		1-[(6Z)-8-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-7-ciano-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-iliden]-3,3-dimetilurea	C21H25N5OS	395,178	**	***
43		N-[(6Z)-8-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-7-ciano-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida	C20H19F3N4O5	420,1232	**	*
44		(3R)-8-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-yl)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20N4O5	340,1358	**	***
45		(3S)-8-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-yl)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20N4O5	340,1358	****	****
46		3-metil-6-oxo-8-{4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil}-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H16F3N3O5	391,0966	**	NIE
47		6-oxo-8-{4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil}-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H14F3N3O5	377,081	****	NIE
48		6-oxo-8-[6-(trifluorometil)piridin-3-yl]-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C14H9F3N4O5	338,0449	NA	*
49		8-(2- <i>tert</i> -butilpirimidin-5-yl)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H19N5O5	341,131	***	****

50		8-(6- <i>tert</i> -butylpyridin-3-yl)-4-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20N4OS	340,1358	**	***
51		8-[6-(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)piridin-3-il]-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H18FN5OS	371,1216	Inhibidor	NIE
52		8-[6-(3,3-dimetilazetidin-1-il)piridin-3-il]-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H21N5OS	367,1467	Inhibidor	NIE
53		8-[6-(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)piridin-3-il]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H16FN5OS	357,106	Inhibidor	NIE
54		8-[6-(3,3-dimetilazetidin-1-il)piridin-3-il]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H19N5OS	353,131	Inhibidor	NIE
55		8-[6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)piridin-3-il]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C16H13F2N5OS	361,0809	Inhibidor	NIE
56		8-[6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)piridin-3-il]-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H15F2N5OS	375,0965	Inhibidor	NIE
57		8-(6-bromopiridin-3-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C13H9BrN4OS	347,968	*	NIE
58		8-(5-bromo-6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H19BrN4OS	418,0463	****	NIE

59		8-(6- <i>tert</i> -butyl-5-metoxypiridin-3-yl)-3-methyl-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pyrimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H22N4O2S	370, 1463	****	NIE
60		8-(6- <i>tert</i> -butyl-5-metoxypiridin-3-yl)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pyrimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20N4O2S	356, 1307	***	NIE
61		8-[6- <i>tert</i> -butyl-5-(methylsulfonyl)piridin-3-yl]-3-methyl-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pyrimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H22N4OS2	386, 1235	****	NIE
62		8-[6- <i>tert</i> -butyl-5-(methylsulfonyl)piridin-3-yl]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pyrimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20N4OS2	372, 1079	****	NIE
63		8-(6- <i>tert</i> -butylpiridin-3-yl)-6-imino-3-methyl-2H,3H,4H,6H-pyrimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H21N5S	339, 1518	****	****
64		(3R)-8-(6- <i>tert</i> -butylpiridin-3-yl)-6-imino-3-methyl-2H,3H,4H,6H-pyrimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H21N5S	339, 1518	**	***
65		(3S)-8-(6- <i>tert</i> -butylpiridin-3-yl)-6-imino-3-methyl-2H,3H,4H,6H-pyrimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H21N5S	339, 1518	****	****
66		8-[6-(dimetilamino)piridin-3-yl]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pyrimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C15H15N5OS	313, 0997	*	NIE
67		8-[6-(dimetilamino)piridin-3-yl]-3-methyl-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pyrimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C16H17NSOS	327, 1154	**	**

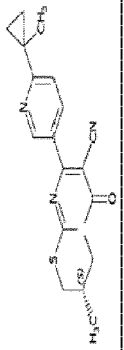
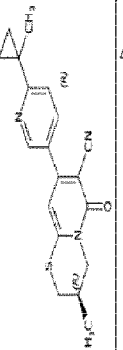
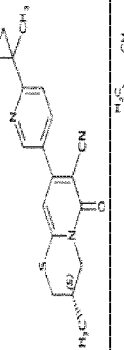
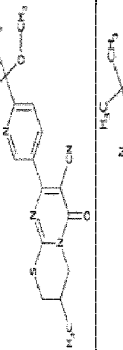
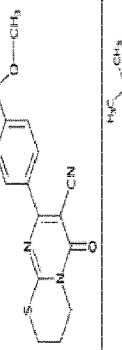
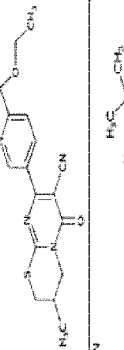
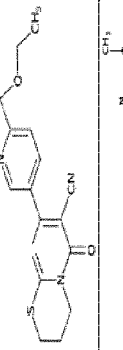
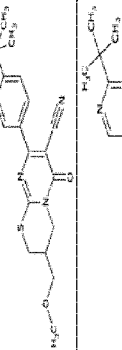
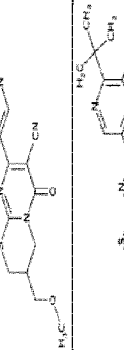
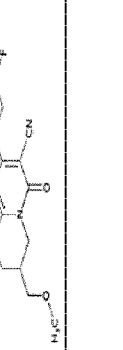
68		8-(4- <i>tert</i> -butyl)fenil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H20N2OS	324,1296	****	NIE
69		8-(6-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H21N3OS	339,1405	****	NIE
70		8-(6-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H19N3OS	325,1249	****	NIE
71		8-(2- <i>tert</i> -butilpirimidin-5-il)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20N4OS	340,1358	****	NIE
72		3-metil-8-[6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H19N3OS	337,1249	****	NIE
73		(3R)-8-(2- <i>tert</i> -butilpirimidin-5-il)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H19NSOS	341,131	****	NIE
74		(3S)-8-(2- <i>tert</i> -butilpirimidin-5-il)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H19N5OS	341,131	***	NIE
75		8-(6-(6- <i>tert</i> -butil-5-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H17FN4OS	344,1107	****	NIE
76		8-(6-(6- <i>tert</i> -butil-5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H19FN4OS	358,1264	****	NIE

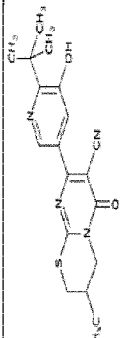
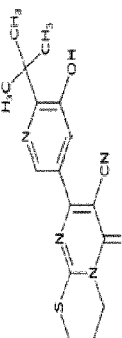
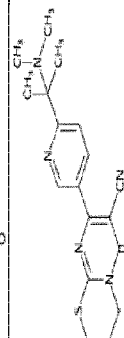
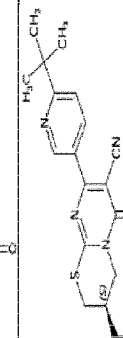
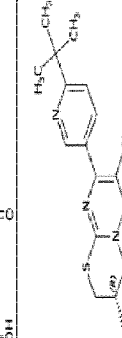
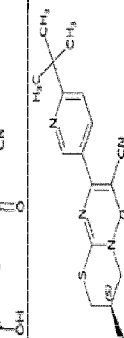
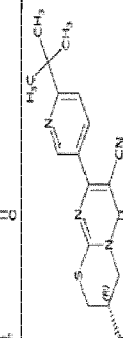
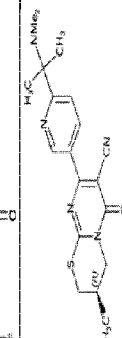
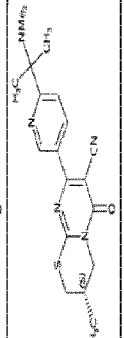
77		8-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]oxazin-7-carbonitrilo	C17H18N4O2	310,143	*	NIE
78		8-[6-(1-ciano-1-metiletil)piridin-3-il]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H15N5OS	337,0997	*	NIE
79		8-[6-(1-ciano-1-metiletil)piridin-3-il]-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H17N5OS	351,1154	**	NIE
80		8-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-6-oxo-3-(propan-2-il)-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C20H24N4OS	368,1671	**	NIE
81		8-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-3-etil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H22N4OS	354,1514	****	NIE
82		5-(7-ciano-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-8-il)piridin-2-carboxilato de etilo	C16H14N4O3S	342,0787	Inhibidor	NIE
83		8-[6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C16H16N4O2S	328,0994	*	NIE
84		5-(7-ciano-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-8-il)piridin-2-carboxilato de etilo	C17H16N4O3S	356,0943	NA	NIE
85		8-[6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il]-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H18N4Q2S	342,115	*	NIE
86		8-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-carboxilato de metilo	C19H20N4O3S	384,1256	**	NIE

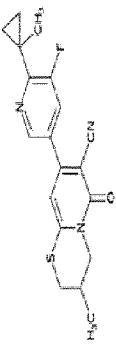
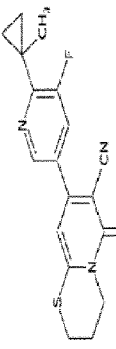
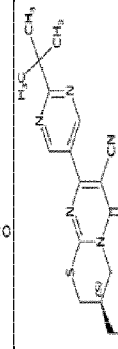
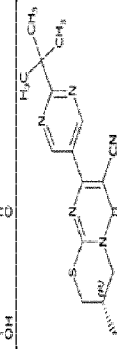
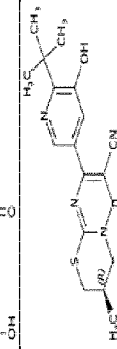
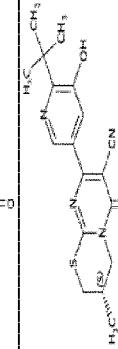
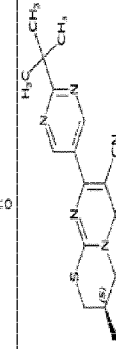
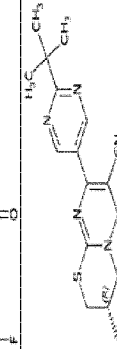
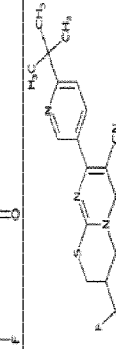
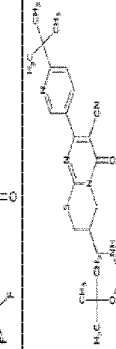
87		8-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20N4O2S	356, 1307	***	NIE
88		8-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-3-(fluorometil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H19FN4OS	358, 1264	***	NIE
89		8-(2- <i>tert</i> -butilpirimidin-5-il)-7-ciano-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-carboxilato de metilo	C18H19N5O3S	385, 1209	**	NIE
90		8-(2- <i>tert</i> -butilpirimidin-5-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H19N5O2S	357, 1259	***	NIE
91		8-(2- <i>tert</i> -butilpirimidin-5-il)-3-(fluorometil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H18FN5OS	359, 1216	***	NIE
92		8-(6- <i>tert</i> -butil-5-fluoropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H19FN4O2S	374, 1213	****	NIE
93		8-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-2-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20N4OS	340, 1358	***	NIE
94		8-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1H,2H,3H,4H,6H-1,3-diazino[1,2-a]pirimidin-7-carbonitrilo	C18H21N5O	323, 1746	**	NIE
95		6-oxo-8-[6-(prop-1-en-2-il)piridin-3-il]-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C16H14N4OS	310, 0888	**	NIE

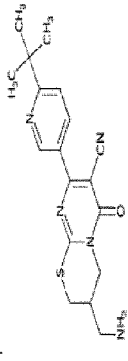
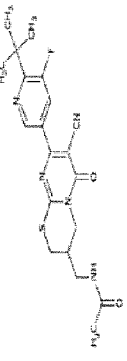
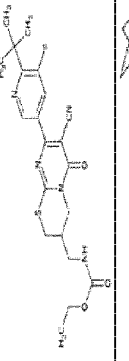
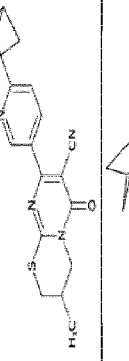
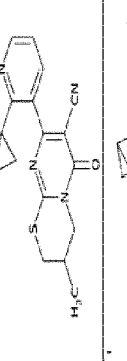
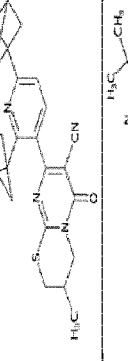
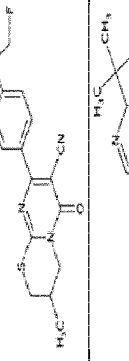
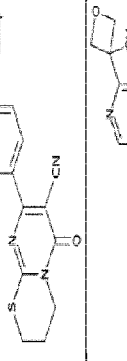
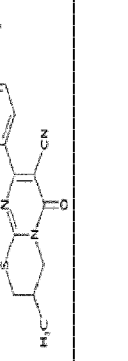
96		(3R)-8-(6- <i>tert</i> -butylpyridin-3-yl)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H21N3OS	339, 1405	****	NIE
97		(3S)-8-(6- <i>tert</i> -butylpyridin-3-yl)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H21N3OS	339, 1405	****	NIE
98		(3R)-8-(6- <i>tert</i> -butil-5-fluoropiridin-3-yl)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H19FN4OS	358, 1264	****	NIE
99		(3S)-8-(6- <i>tert</i> -butil-5-fluoropiridin-3-yl)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H19FN4OS	358, 1264	****	NIE
100		(3R)-8-(2- <i>tert</i> -butilpirimidin-5-yl)-6-imino-3-metil-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H20N6S	340, 147	****	NIE
101		(3S)-8-(2- <i>tert</i> -butilpirimidin-5-yl)-6-imino-3-metil-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H20N6S	340, 147	****	NIE
102		8-(6- <i>tert</i> -butil-5-fluoropiridin-3-yl)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H18FN3OS	343-1155	****	NIE
103		8-(6- <i>tert</i> -butil-5-fluoropiridin-3-yl)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H20FN3OS	357, 1311	****	NIE
104		(3R)-8-(2- <i>tert</i> -butilpirimidin-5-yl)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20N4OS	340, 1358	****	NIE
105		(3S)-8-(2- <i>tert</i> -butilpirimidin-5-yl)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20N4OS	340, 1358	****	NIE

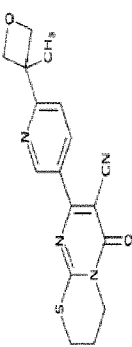
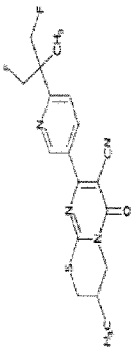
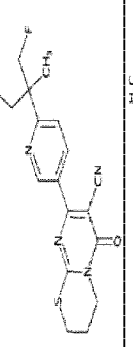
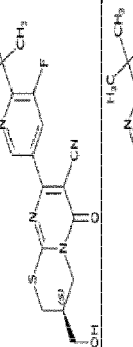
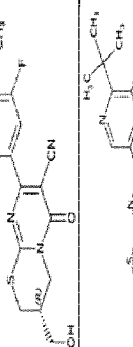
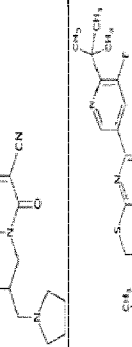
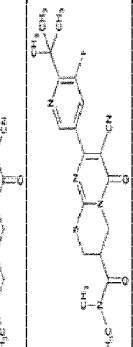
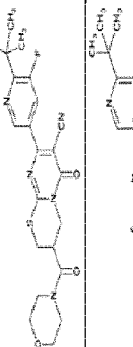
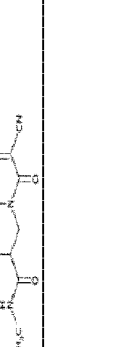
106		(3R)-8-(6- <i>tert</i> -butyl-5-fluoropiridin-3-yl)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H20FN3OS	357, 1311	****	NIE
107		(3S)-8-(6- <i>tert</i> -butil-5-fluoropiridin-3-yl)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H20FN3OS	357, 1311	***	NIE
108		3-metil-8-[6-(1-metilciclopropil)piridin-3-yl]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H18N4OS	338, 1201	***	NIE
109		8-[6-(1-metilciclopropil)piridin-3-yl]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H16N4OS	324, 1045	***	NIE
110		8-[6-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)piridin-3-yl]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H14F2N4OS	360, 0856	***	NIE
111		8-[6-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)piridin-3-yl]-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H16F2N4OS	374, 1013	***	NIE
112		(3R)-8-(6- <i>tert</i> -butil-5-fluoropiridin-3-yl)-6-imino-3-metil-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20FN5S	357, 1423	****	NIE
113		(3S)-8-(6- <i>tert</i> -butil-5-fluoropiridin-3-yl)-6-imino-3-metil-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20FN5S	357, 1423	****	NIE
114		8-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-yl)-3-metilideno-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H18N4OS	338, 1201	****	NIE
115		(3R)-3-metil-8-[6-(1-metilciclopropil)piridin-3-yl]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H18N4OS	338, 1201	**	NIE

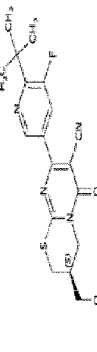
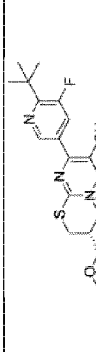
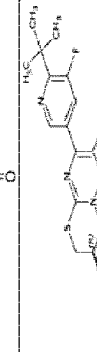
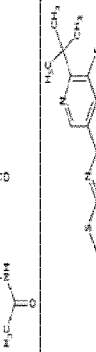
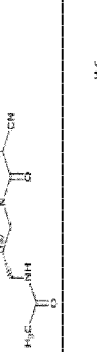
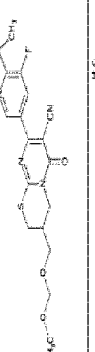
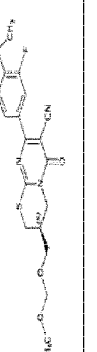
116		(3S)-3-metil-8-[6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H18N4O2S	338,1201	****	NIE
117		(3R)-3-metil-8-[6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H19N3O2S	337,1249	****	NIE
118		(3S)-3-metil-8-[6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H19N3O2S	337,1249	****	NIE
119		8-[6-(2-metoxipropil)piridin-3-il]-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20N4O2S	356,1307	*	NIE
120		8-[6-(2-metoxipropil)piridin-3-il]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H18N4O2S	342,115	*	NIE
121		8-[6-(2-etoxipropil)piridin-3-il]-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H22N4O2S	370,1463	Inhibidor	NIE
122		8-[6-(2-etoxipropil)piridin-3-il]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20N4O2S	356,1307	Inhibidor	NIE
123		8-(6-terc-butilpiridin-3-il)-3-(metoximetil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H22N4O2S	370,1463	***	NIE
124		8-(2-terc-butilpiridin-5-il)-3-(metoximetil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H21N5O2S	371,1416	***	NIE
125		8-(6-terc-butil-5-fluoropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H21FN4O2S	388,1369	****	NIE

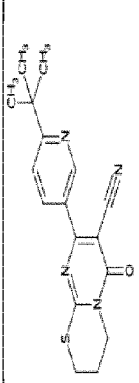
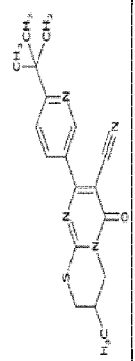
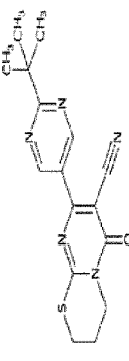
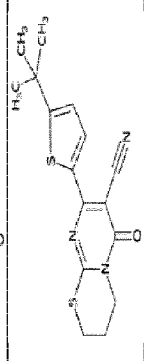
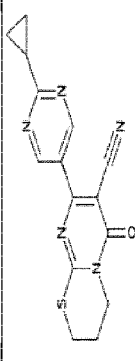
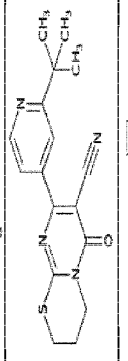
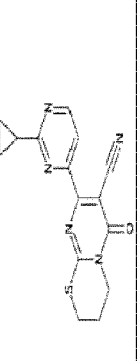
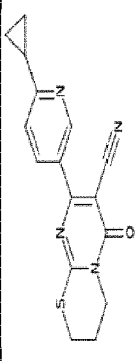
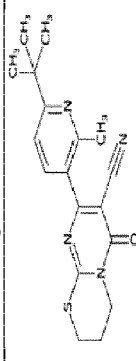
126		8-(6- <i>tert</i> -butyl-5-hidroxipiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20N4O2S	356, 1307	****	NIE
127		8-(6- <i>tert</i> -butil-5-hidroxipiridin-3-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H18N4O2S	342, 115	****	NIE
128		8-(6-{2-(dimetilamino)propan-2-il}piridin-3-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H21N5OS	355, 1467	NA	NIE
129		(3S)-8-(6-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20N4O2S	356, 1307	****	NIE
130		(3R)-8-(6-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20N4O2S	356, 1307	**	NIE
131		(3S)-8-(6-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-3-(fluorometil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H19FN4OS	358, 1264	****	NIE
132		(3R)-8-(6-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-3-(fluorometil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H19FN4OS	358, 1264	**	NIE
133		(3R)-8-(6-{2-(dimetilamino)propan-2-il}piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H23N5OS	369, 1623	Inhibidor	NIE
134		(3S)-8-(6-{2-(dimetilamino)propan-2-il}piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H23N5OS	369, 1623	NA	NIE

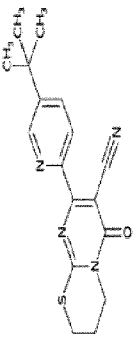
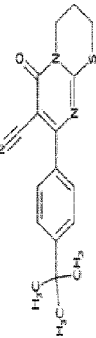
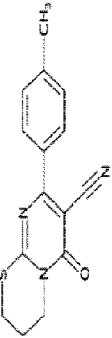
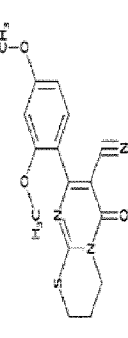
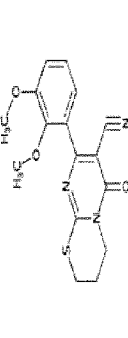
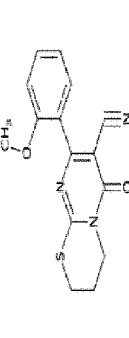
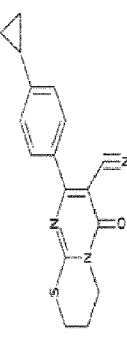
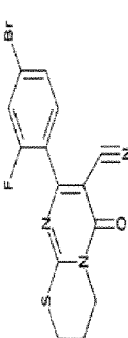
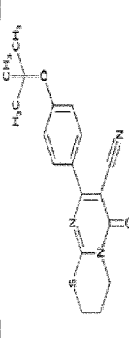
135		8-[5-fluoro-6-(1-methylcyclopropyl)pyridin-3-yl]-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H18FN3OS	355, 1155	****	NIE
136		8-[5-fluoro-6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H16FN3OS	341, 0998	****	NIE
137		(3S)-8-(2- <i>terc</i> -butilpirimidin-5-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H19N5O2S	357, 1259	**	NIE
138		(3R)-8-(2- <i>terc</i> -butilpirimidin-5-il)-3-(hidroximetil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H19N5O2S	357, 1259	****	NIE
139		(3R)-8-(6- <i>terc</i> -butil-5-hidroxipiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20N4O2S	356, 1307	****	NIE
140		(3S)-8-(6- <i>terc</i> -butil-5-hidroxipiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20N4O2S	356, 1307	***	NIE
141		(3S)-8-(2- <i>terc</i> -butilpirimidin-5-il)-3-(fluorometil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H18FN5OS	359, 1216	***	NIE
142		(3R)-8-(2- <i>terc</i> -butilpirimidin-5-il)-3-(fluorometil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H18FN5OS	359, 1216	***	NIE
143		8-(6- <i>terc</i> -butilpiridin-3-il)-6-oxo-3-(trifluorometil)-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H17F3N4OS	394, 1075	**	NIE
144		N-[(8-(6- <i>terc</i> -butilpiridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-3-il)metil]carbamato de <i>terc</i> -butilo	C23H29N5O3S	455, 1991	****	NIE

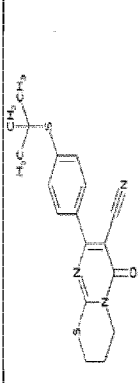
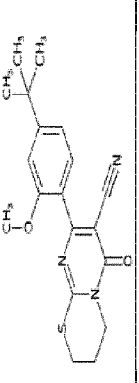
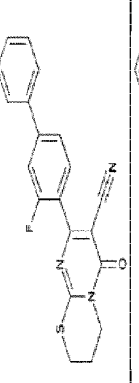
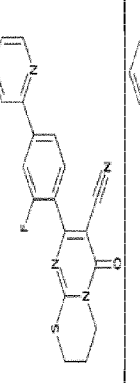
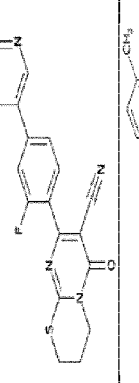
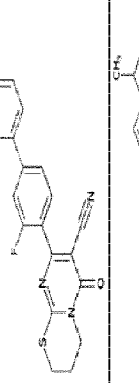
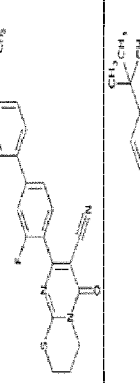
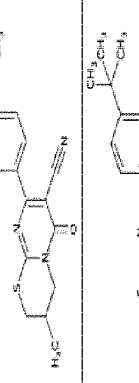
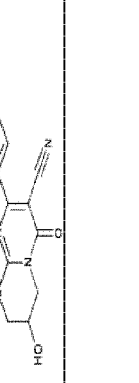
145		3-(aminometil)-8-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H21NSOS	355,1467	*	NIE
146		N-[(8-(6- <i>tert</i> -butil-5-fluoropiridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-il)metil]acetamida	C20H22FN5O2S	415,1478	****	NIE
147		N-[(8-(6- <i>tert</i> -butil-5-fluoropiridin-3-il)-7-ciano-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-il)metil]carbarnato de etilo	C21H24FN5O3S	445,1584	****	NIE
148		8-(6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H18N4O5	350,1201	**	NIE
149		8-(2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H18N4O5	350,1201	NA	NIE
150		8-[2,6-bis(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il]-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C24H24N4O5	416,1671	Inhibidor	NIE
151		8-[6-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-3-il]-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H19FN4O5	358,1264	****	NIE
152		8-[6-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-3-il]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H17FN4O5	344,1107	**	NIE
153		3-metil-8-[6-(3-metiloxtetan-3-il)piridin-3-il]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C15H18N4O2S	354,115	**	NIE

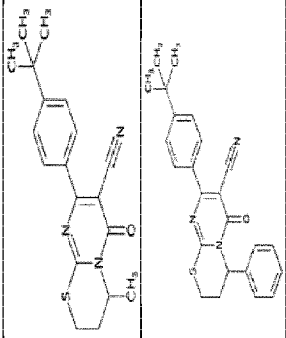
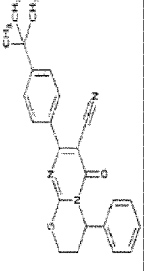
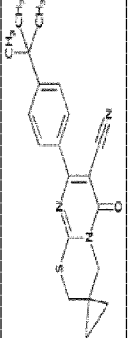
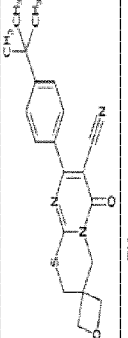
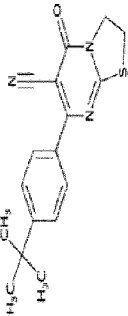
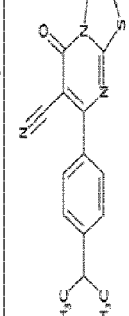
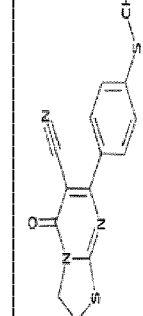
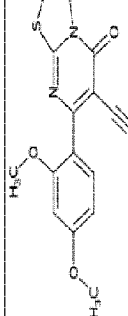
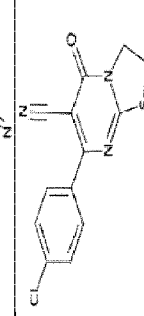
154		8-[6-(3-methoxetan-3-yl)pyridin-3-yl]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pyrimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H16N4O2S	340,0994	*	NIE
155		8-[6-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-yl)pyridin-3-yl]-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H18F2N4OS	376,1169	"	NIE
156		8-[6-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H16F2N4OS	362,1013	**	NIE
157		(3S)-8-(6-(6-terc-butil-5-fluoropiridin-3-yl)-3-(hidroximetil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H19FN4O2S	374,1213	****	NIE
158		(3R)-8-(6-(6-terc-butil-5-fluoropiridin-3-yl)-3-(hidroximetil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H19FN4O2S	374,1213	****	NIE
159		8-(6-(6-terc-butil-5-fluoropiridin-3-yl)-6-oxo-3-[(pirolidin-1-yl)metil]-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C22H26FN5OS	427,1842	*	NIE
160		8-(6-(6-terc-butil-5-fluoropiridin-3-yl)-3-[(dimetilamino)metil]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C20H24FN5OS	401,1686	**	NIE
161		8-(6-(6-terc-butil-5-fluoropiridin-3-yl)-7-ciano-N,N-dimetil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-carboxamida	C20H22FN5O2S	415,1478	**	NIE
162		8-(6-(6-terc-butil-5-fluoropiridin-3-yl)-3-(morfolin-4-carbonil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C22H24FN5O3S	457,1584	**	NIE
163		8-(6-(6-terc-butil-5-fluoropiridin-3-yl)-7-ciano-N-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-carboxamida	C19H20FN5O2S	401,1322	****	NIE

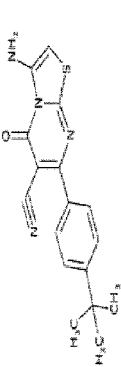
164		8-(6- <i>tert</i> -butyl-5-fluoropyridin-3-yl)-3-[[(metilsulfanil)metil]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]oxazin-7-carbonitrilo	C19H21FN4O2S	388, 1369	*	NIE
165		8-(6- <i>tert</i> -butil-5-fluoropiridin-3-il)-3-[[(metoximetil)sulfanil]metil]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]oxazin-7-carbonitrilo	C20H23FN4O3S	418, 1475	****	NIE
166		(3S)-8-(6- <i>tert</i> -butil-5-fluoropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H21FN4O2S	388, 1369	****	NIE
167		(3R)-8-(6- <i>tert</i> -butil-5-fluoropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H21FN4O2S	388, 1369	****	NIE
168		N-[[(3R)-8-(6- <i>tert</i> -butil-5-fluoropiridin-3-il)-7-clano-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-il]metil]acetamida	C20H22FN5O2S	415, 1478	***	NIE
169		N-[[(3S)-8-(6- <i>tert</i> -butil-5-fluoropiridin-3-il)-7-clano-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-3-il]metil]acetamida	C20H22FN5O2S	415, 1478	****	NIE
170		8-(6- <i>tert</i> -butil-5-fluoropiridin-3-il)-3-[(metoximetoxi)metil]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C20H23FN4O3S	418, 1475	****	NIE
171		(3S)-8-(6- <i>tert</i> -butil-5-fluoropiridin-3-il)-3-[(metoximetoxi)metil]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C20H23FN4O3S	418, 1475	****	NIE
172		(3R)-8-(6- <i>tert</i> -butil-5-fluoropiridin-3-il)-3-[(metoximetoxi)metil]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C20H23FN4O3S	418, 1475	****	NIE
173		3-[(<i>tert</i> -butoxi)metil]-8-(6- <i>tert</i> -butil-5-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C22H27FN4O2S	430, 1839	*	NIE

174		8-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H18N4OS	326,1201	***	***
175		8-(6- <i>tert</i> -butilpiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20N4OS	340,1358	****	***
176		8-(2- <i>tert</i> -butilpirimidin-5-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C16H17N5OS	327,1154	***	***
177		8-(5- <i>tert</i> -butiltiofen-2-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C16H17N3OS2	331,0813	NE	***
178		8-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C15H13NSOS	311,0841	*	***
179		8-(2- <i>tert</i> -butilpiridin-4-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H18N4OS	326,1201	*	***
180		8-(2-ciclopropilpirimidin-4-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C15H13N5OS	311,0841	NA	NA
181		8-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C16H14N4OS	310,0888	*	***
182		8-(6- <i>tert</i> -butil-2-metilpiridin-3-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H20N4OS	340,1358	*	***

183		8-(5- <i>tert</i> -butyliridin-2-yl)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pyrimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrile	C17H18N4O3S	326,1201	*	***
184		8-(4- <i>tert</i> -butylfenil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H19N3O3S	325,1249	****	***
185		8-(4-metilfenil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C15H13N3O3S	283,0779	NE	**
186		8-(2,4-dimetoxifenil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C16H15N3O3S	329,0834	NE	*
187		8-(2,3-dimetoxifenil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C16H15N3O3S	329,0834	NE	NA
188		8-(2-metoxifenil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C15H13N3O2S	299,0728	NE	*
189		8-(4-ciclopropilfenil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C17H15N3O3S	309,0936	*	*
190		8-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C14H9BrFN3O3S	364,9634	NE	NA
191		8-[4-(<i>tert</i> -butoxi)fenil]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H19N3O2S	341,1198	NE	NA

192		8-[4-(<i>tert</i> -butilsulfanil)fenil]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H19N3OS2	357,097	NE	NA
193		8-(4-(<i>tert</i> -butil-2-metoxifenil)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H21N3O2S	355,1354	**	NE
194		8-(3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C20H14FN3OS	363,0842	NE	*
195		8-[2-fluoro-4-(piridin-2-il)fenil]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H13FN4OS	364,0794	NE	NA
196		8-[2-fluoro-4-(piridin-3-il)fenil]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H13FN4OS	364,0794	NE	NA
197		8-[3-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C21H16FN3OS	377,0998	*	*
198		8-[3-fluoro-4'-(propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C23H20FN3OS	405,1311	*	*
199		8-(4-(<i>tert</i> -butilfenil)-3-metil-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H21N3OS	339,1405	****	***
200		8-(4-(<i>tert</i> -butilfenil)-3-hidroxi-6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C18H19N3O2S	341,1198	NA	**

201		8-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-4-metil 6-oxo-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C19H21N3OS	339,1405	*	***
202		8-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-6-oxo-4-fenil-2H,3H,4H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-7-carbonitrilo	C24H23N3OS	401,1562	Inhibidor	*
203		8'-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-6'-oxo-4',6'-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,3'-pirimido][2,1-b][1,3]tiazina]-7'-carbonitrilo	C20H21N3OS	351,1405	NE	***
204		8'-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-6'-oxo-4',6'-dihidro-2H-espiro[oxetano-3,3'-pirimido][2,1-b][1,3]tiazina]-7'-carbonitrilo	C20H21N3O2S	367,1354	*	*
205		7-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-5-oxo-2H,3H,5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo	C17H17N3OS	311,1092	**	***
206		5-oxo-7-(4-(propan-2-il)fenil) 2H,3H,5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo	C16H15N3OS	297,0936	*	**
207		7-[4-(metilsulfanil)fenil]-5-oxo-2H,3H,5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo	C14H11N3OS2	301,0344	NE	***
208		7-(2,4-dimetoxifenil)-5-oxo-2H,3H,5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo	C15H13N3O3S	315,0678	Inhibidor	**
209		7-(4-clorofenil)-5-oxo-2H,3H,5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo	C13H8ClN3OS	289,0077	Inhibidor	*

210		3-amino-7-(4- <i>tert</i> -butylfenil)-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo	C17H16N4OS	324, 1045	NE	*
-----	---	---	------------	-----------	----	---

Clave de la tabla de actividades

% de potenciación (ovocitos NR2D) % de CIQ máx. (NR2D)

>1000	****	>200	****
500-1000	***	100-200	***
100-500	**	50-100	**
10-100	*	10-50	*
<10	NA	No activo	NA
inhibidor	inhibidor	No ensayado	NE
No ensayado	NE		

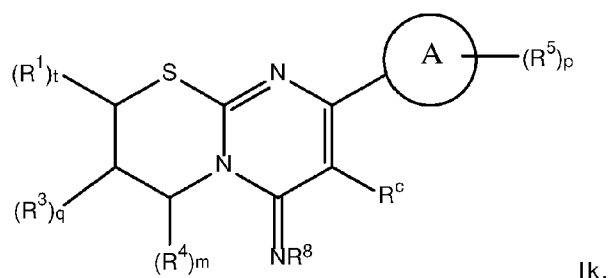
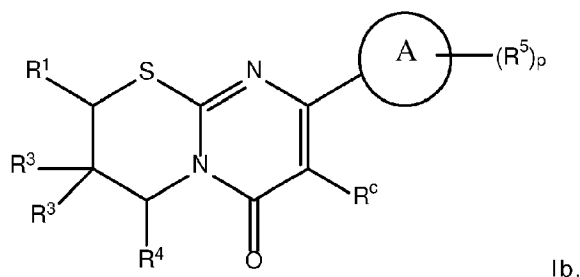
EQUIVALENTES

- 5 Aunque se han analizados realizaciones específicas de la invención en cuestión, la memoria descriptiva anterior es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones de la invención resultarán evidentes para los expertos en la materia después de la revisión de esta memoria descriptiva.

- 10 A menos que se indique de otro modo, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etc., usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones se han de entender como que están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener mediante la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



en donde:

q es 1 o 2;

el Anillo A es un heteroarilo de 5-7 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en N, S y O, y p es 1, 2 o 3;

R^c se selecciona del grupo que consiste en ciano, hidrógeno, halógeno, S-alquilo (C₁₋₆), S(O)-alquilo (C₁₋₆), SO₂-alquilo (C₁₋₆), C(O)NR^aR^b, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo (C₁₋₆), alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), alquino (C₂₋₆) y heteroarilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₄ o halógeno;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)OH, -C(O)Oalquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₆) y fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁₋₆ y NR^aR^b;

t es 0, 1 o 2;

R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -CO₂ NR^aR^b, NR^aR^b, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno de halógeno o metilo;

R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -CO₂ NR^aR^b, NR^aR^b, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno de halógeno o metilo;

o cuando q o m es dos, cada uno de dicho R³ o R⁴ puede tomarse junto con el carbono al que está unido para formar un anillo carbocíclico de 3-5 miembros, un grupo metileno o un anillo heterocíclico de 4-5 miembros que tiene al menos un heteroátomo, en donde uno o más átomos de carbono de dicho cicloalquilo C₃₋₆ pueden reemplazarse opcionalmente por N u O; m es uno o dos; R⁵ independientemente para cada aparición se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano, OH, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, fenilo, -NR^aR^b, -C(O)OH, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, (NR^aR^b)carbonil-, alquil C₁₋₆-S(O)_w-, donde w es 0, 1 o 2, y R^aR^bN-SO_w-, donde w es 0, 1 o 2; en donde heteroarilo y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y -NR^aR^b; en donde uno o más átomos de carbono de dicho cicloalquilo C₃₋₆ pueden reemplazarse opcionalmente por N u O;

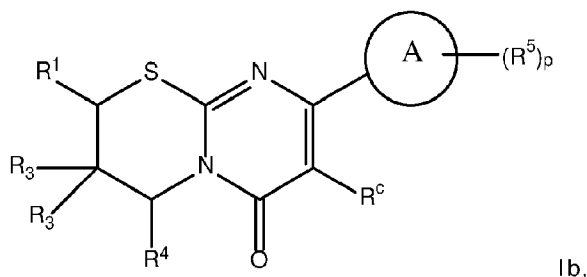
R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₁₋₆ o (NR^aR^b)carbonil-; en donde cada uno de dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆, donde quiera que aparezcan, puede estar opcionalmente sustituido independientemente por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, en donde uno o más átomos de carbono en el anillo se reemplazan por N, O o S, heteroarilo, fenilo, CF₃, NR^aR^b, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-S-, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆-S-, alcocarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, (NR^aR^b)carbonil- y alquilcarbonil C₁₋₆-(NR^aR^b)-; y

R^a y R^b se seleccionan independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilcarbonilo C₁₋₄, alcocarbonilo C₁₋₆, ciclopropilo y alquilo C₁₋₃; en donde alquilo C₁₋₃ puede estar opcionalmente

sustituido en un carbono no unido al nitrógeno por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno del grupo que consiste en flúor, ciano, oxo e hidroxilo; o

R^a y R^b , junto con el nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos metilo; y en donde el anillo heterocíclico de 4-6 miembros puede estar opcionalmente sustituido en un carbono no unido al nitrógeno por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno del grupo que consiste en flúor, metilo, ciano, oxo e hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula Ib,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anillo A es piridinilo, pirimidinilo o piridazinilo.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^5 se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, metoxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, t-butilo, t-butiloxi, t-butiltio, piridinilo opcionalmente sustituido por halógeno, y fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, tal como t-butilo.

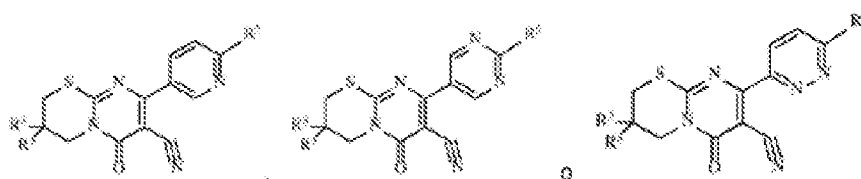
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^c es -CN.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y fenilo, tal como en donde R^4 es hidrógeno.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), alqueno (C_{2-6}), alquino (C_{2-6}), cicloalquilo (C_{3-6}) y fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno de halógeno o metilo, t es 0, 1 o 2, tal como en donde R^1 es hidrógeno.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde uno de dicho R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo C_{1-6} , $-CO_2NR^aR^b$, NR^aR^b , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; en donde cada uno de dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} , donde quiera que aparezcan, puede estar opcionalmente sustituido independientemente por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , en donde uno o más átomos de carbono en el anillo se reemplazan por N, O o S, heteroarilo, fenilo, CF_3 , NR^aR^b , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquil $C_{1-6}-S-$, alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquil $C_{1-6}-S-$, alcoxicarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , (NR^aR^b) carbonil- y alquilcarbonil $C_{1-6}-(NR^aR^b)-$, tal como en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, metoxi, metilo, hidroxilo, alcoximetilo C_{1-6} , hidroximetilo, aminometilo, amidometilo, carbamoilmetilo, fluorometilo.

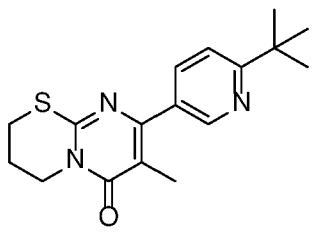
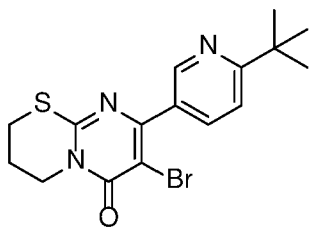
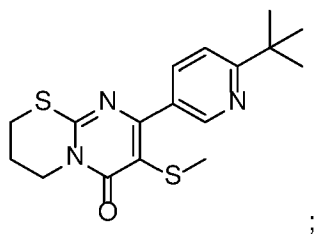
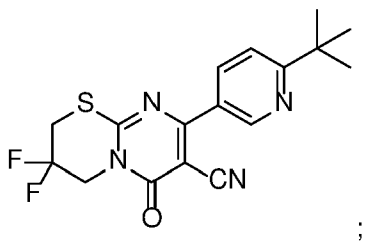
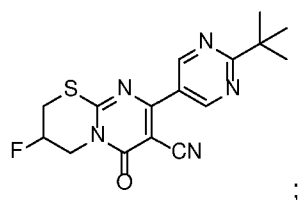
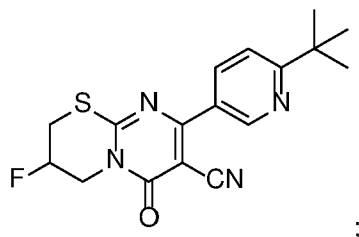
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto se representa por:

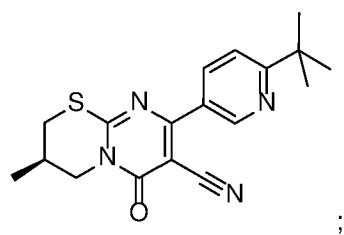
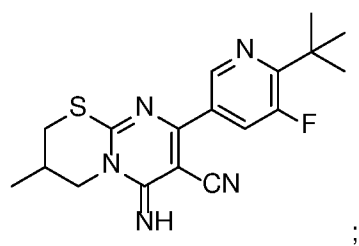
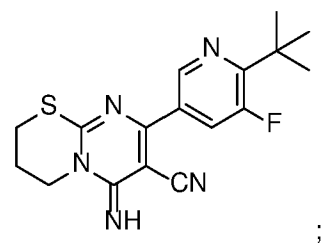
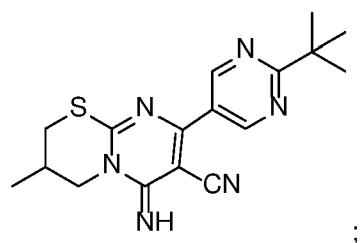
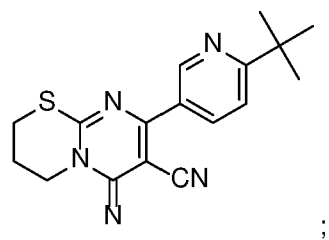
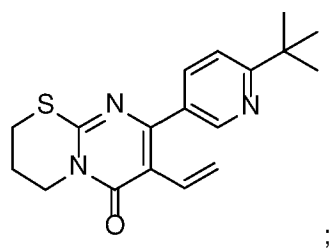


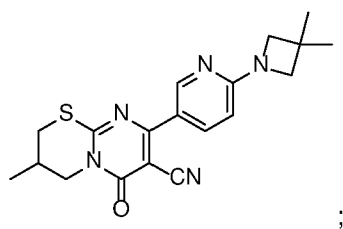
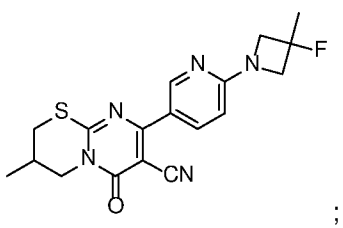
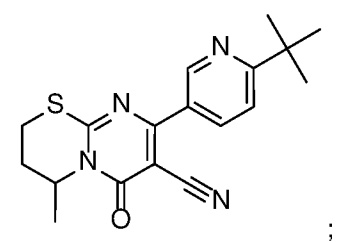
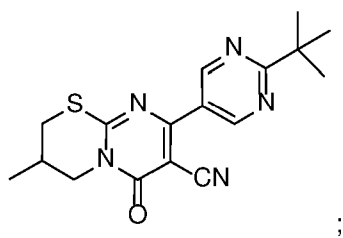
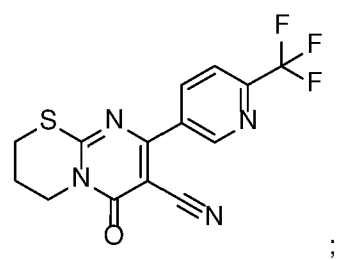
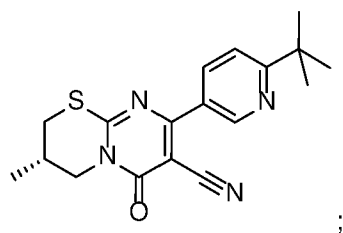
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

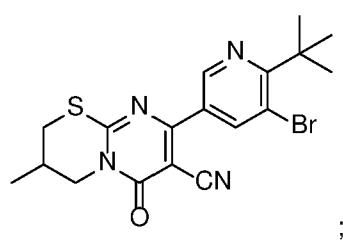
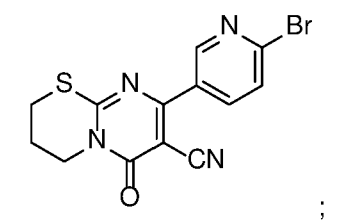
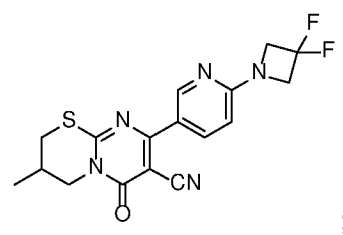
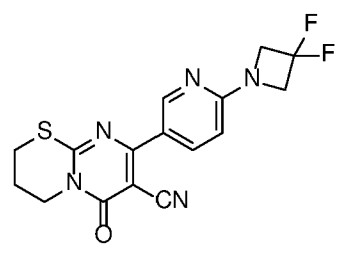
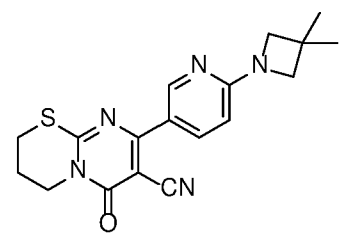
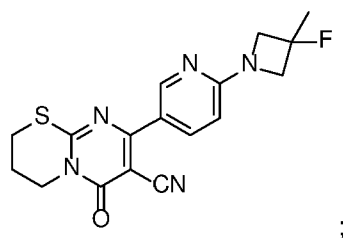
10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R⁵ es t-butilo.

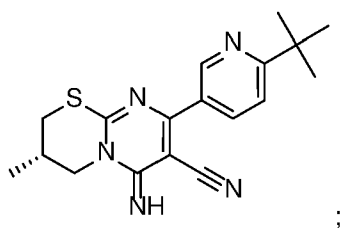
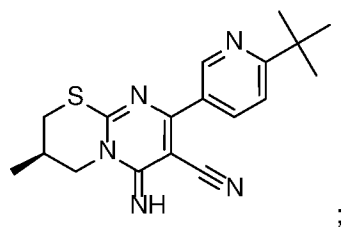
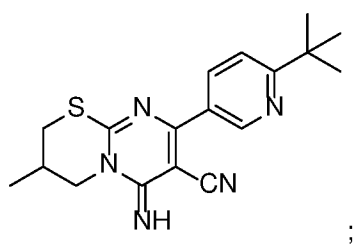
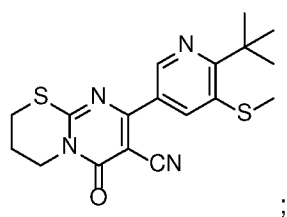
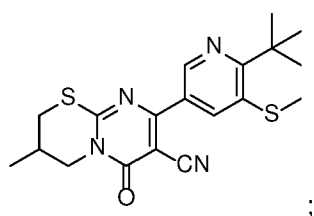
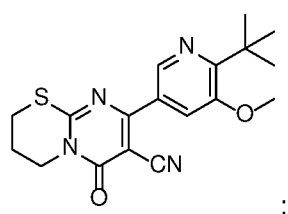
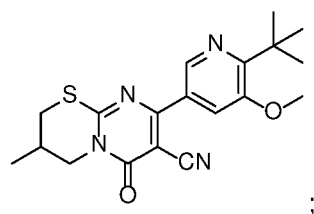
11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula:

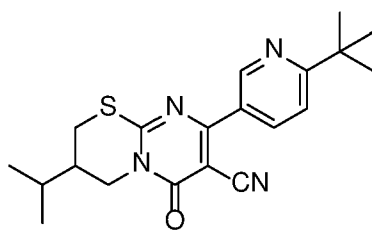
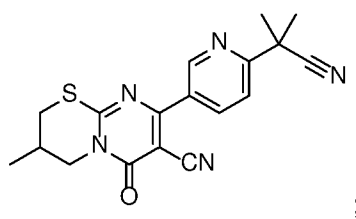
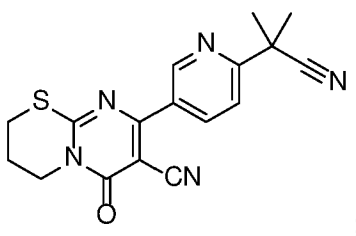
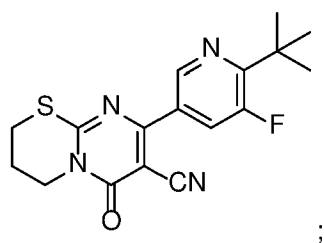
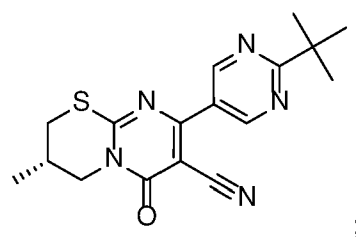
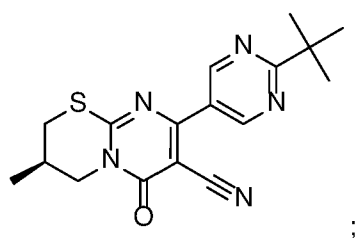


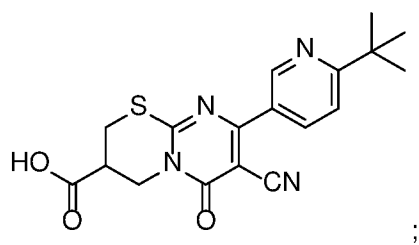
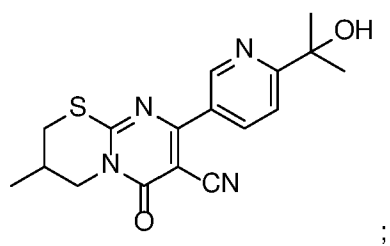
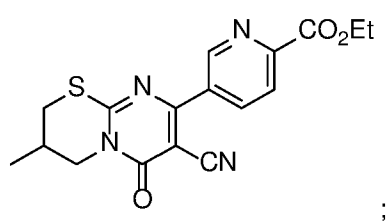
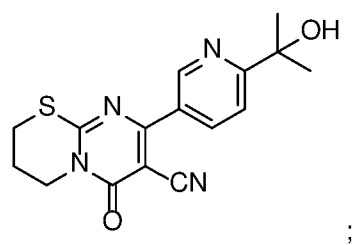
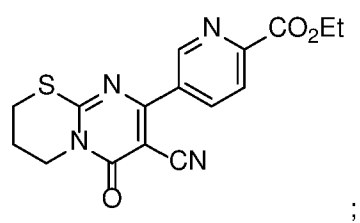
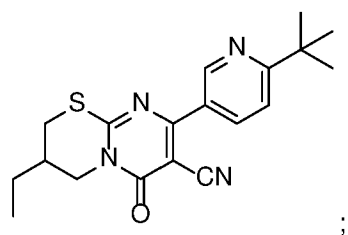


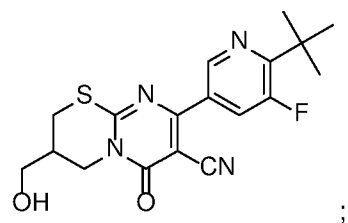
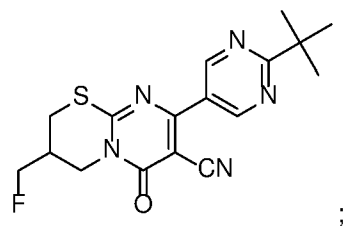
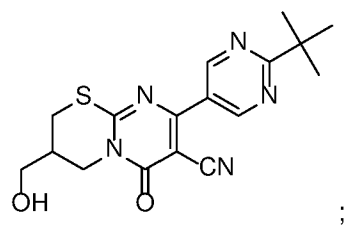
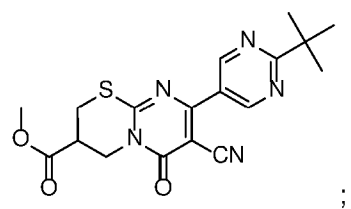
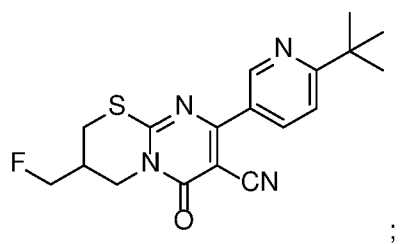
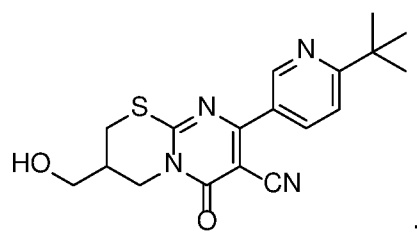


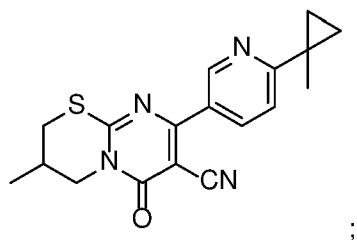
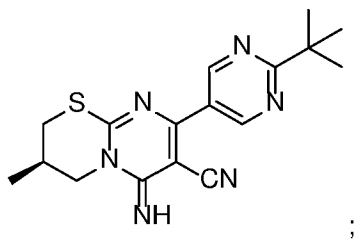
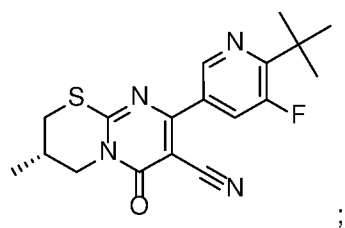
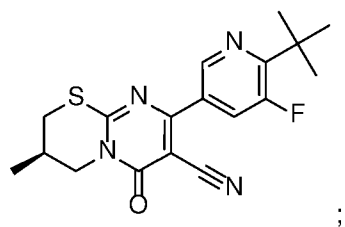
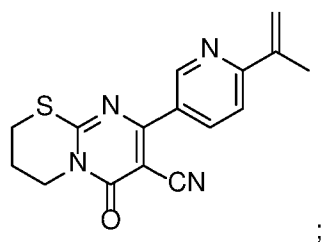
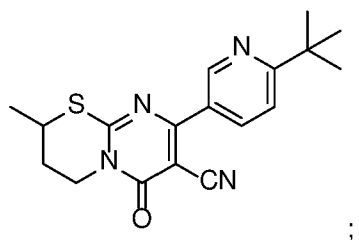


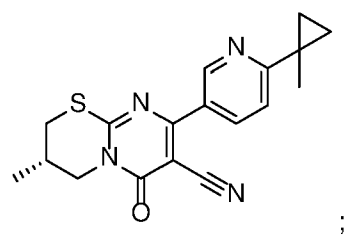
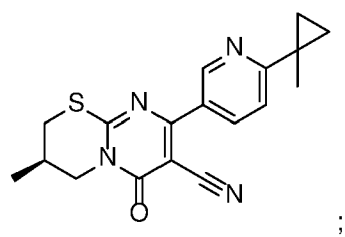
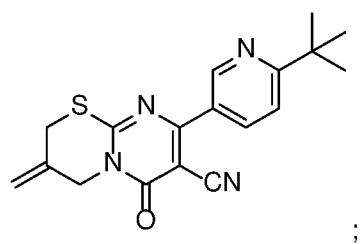
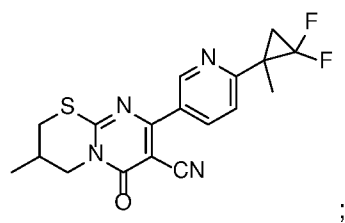
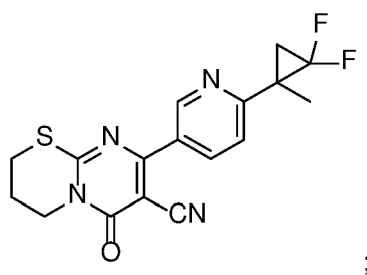
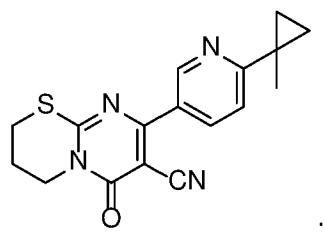


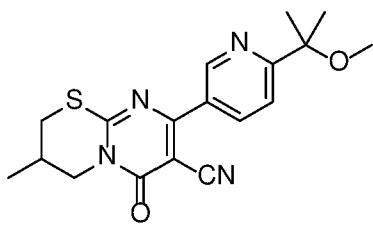




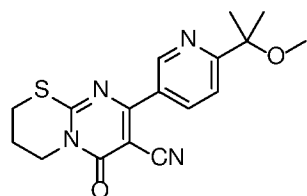




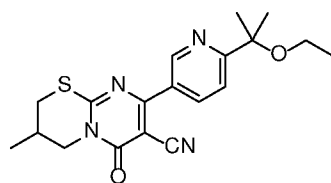




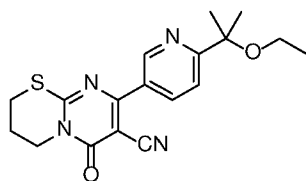
;



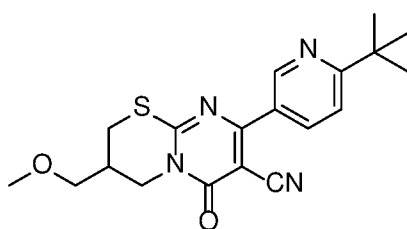
;



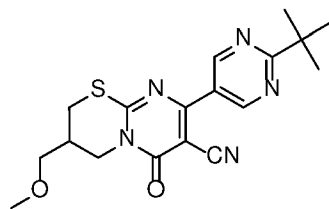
;



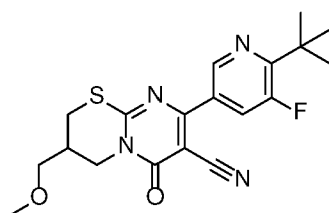
;



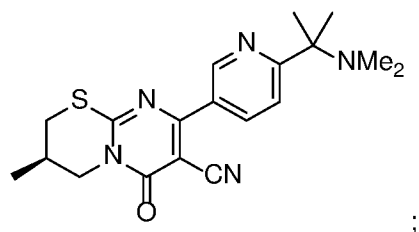
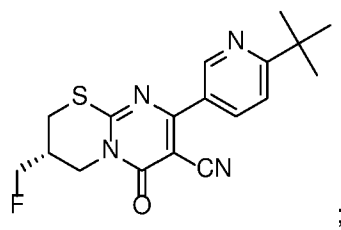
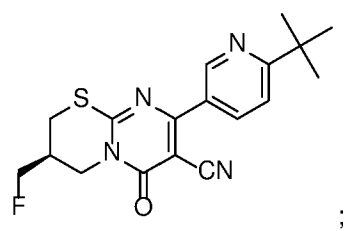
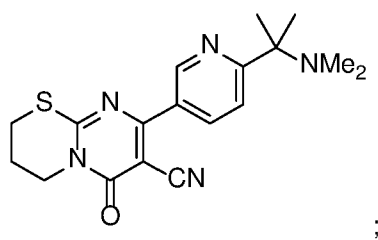
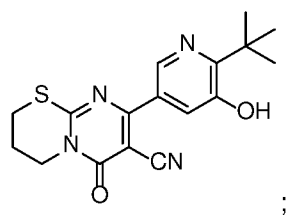
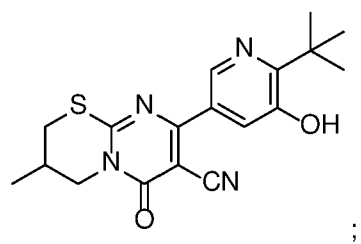
;

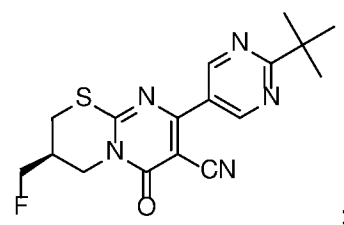
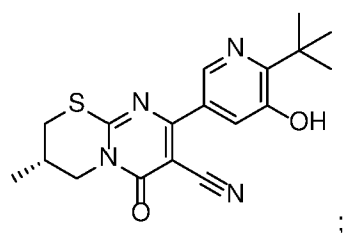
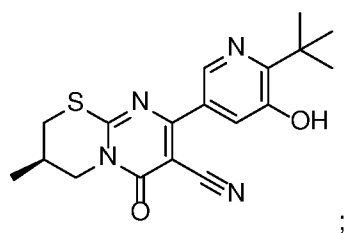
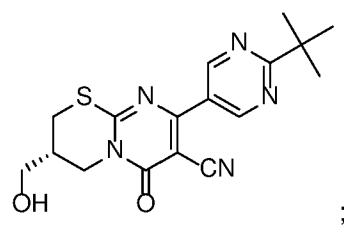
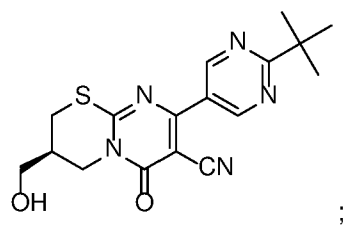
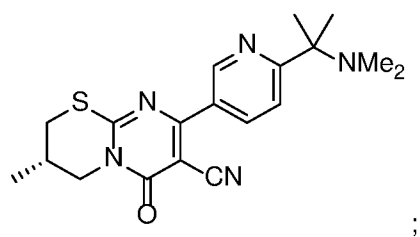


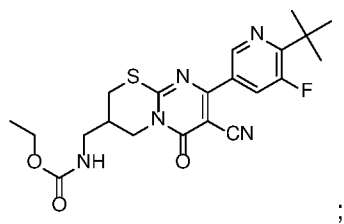
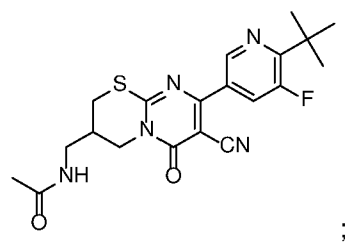
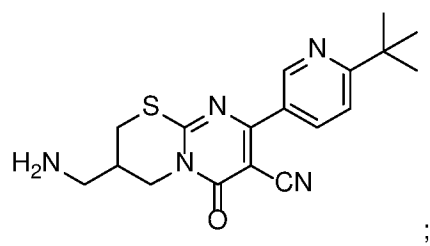
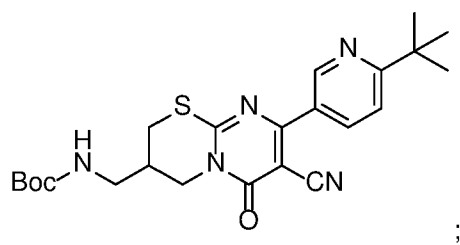
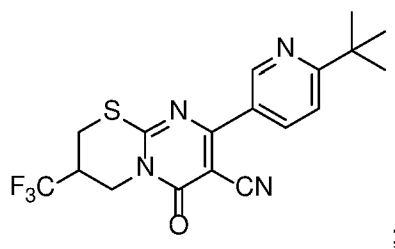
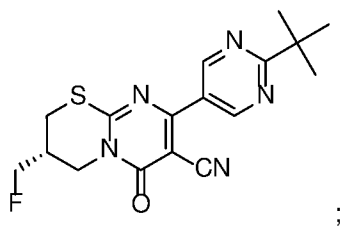
;

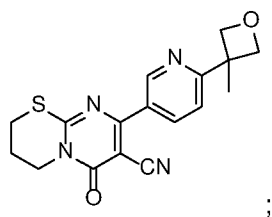
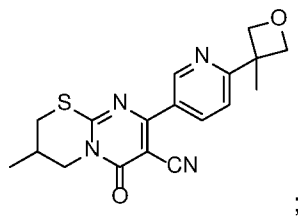
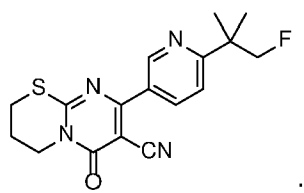
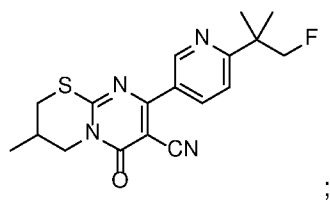
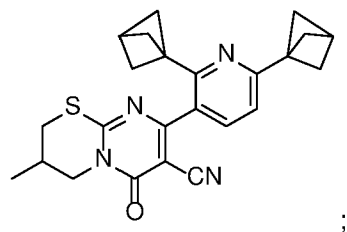
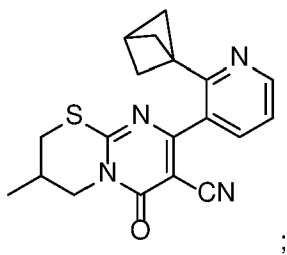
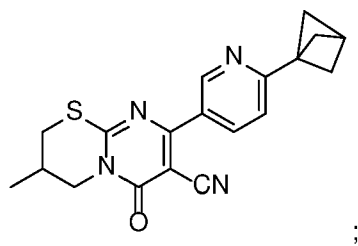


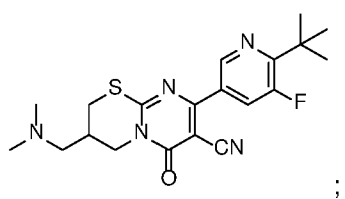
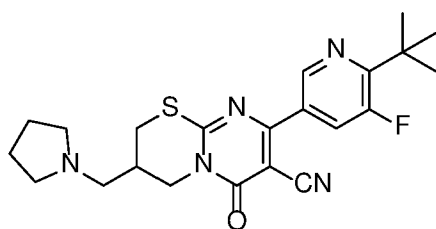
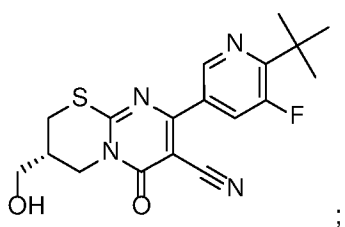
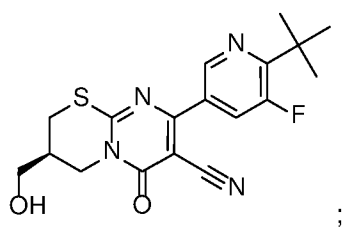
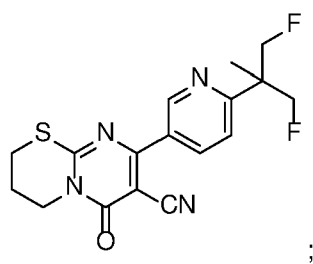
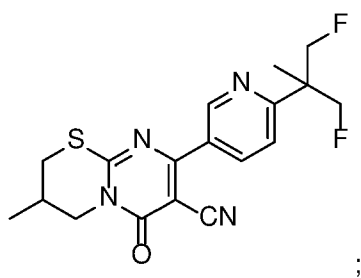
;

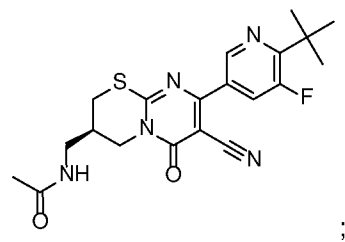
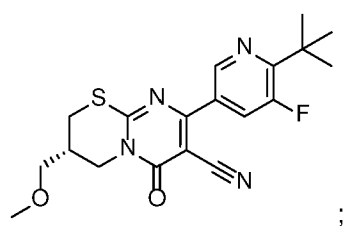
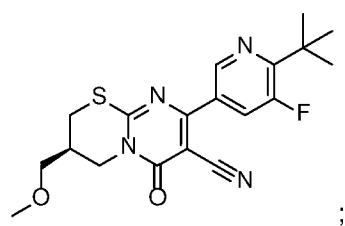
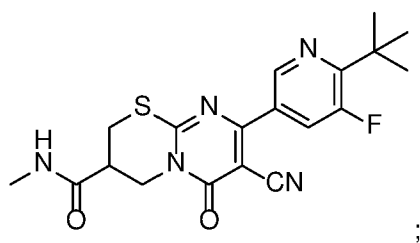
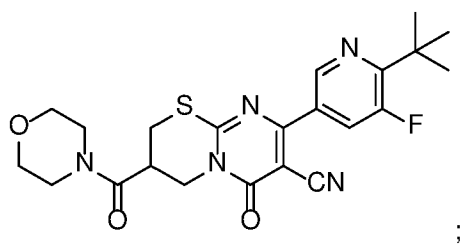
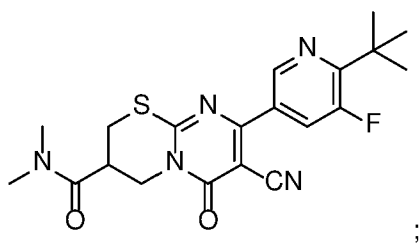


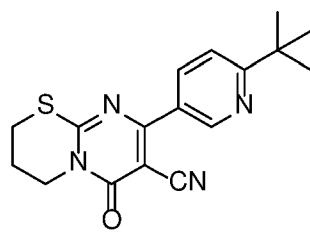
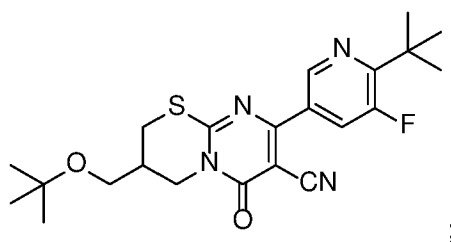
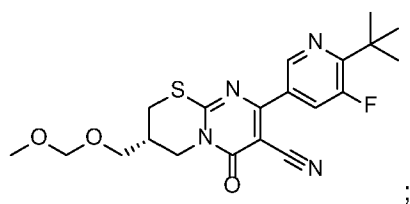
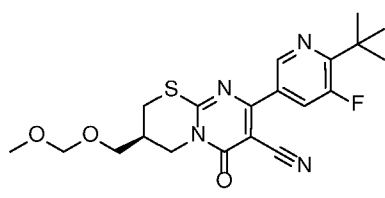
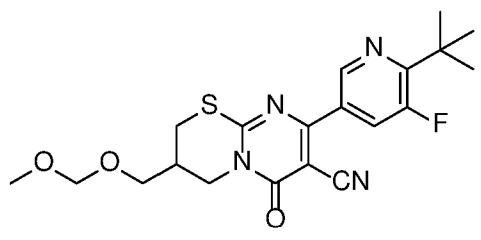
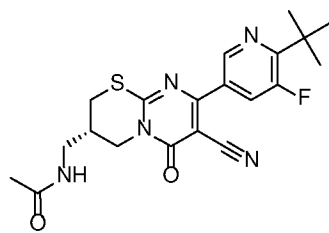


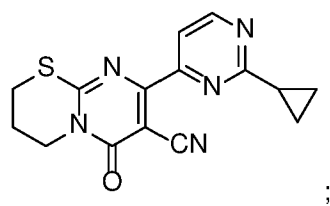
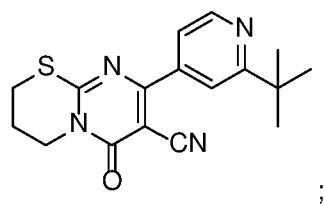
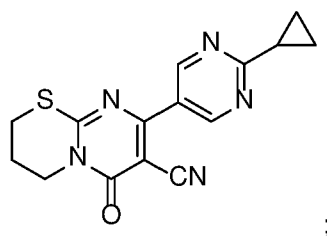
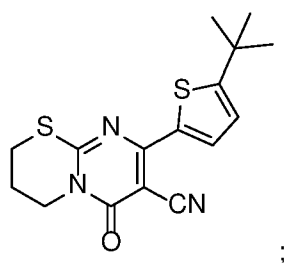
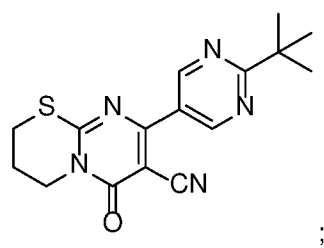
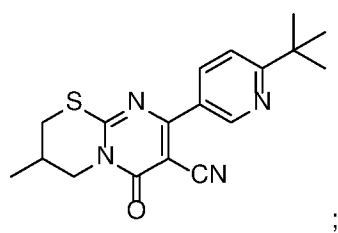


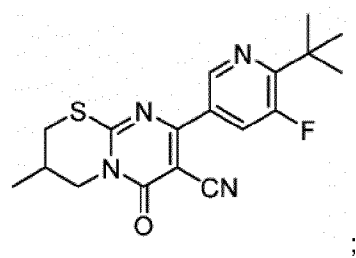
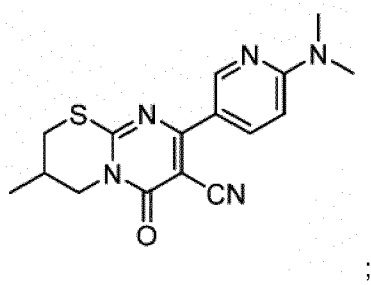
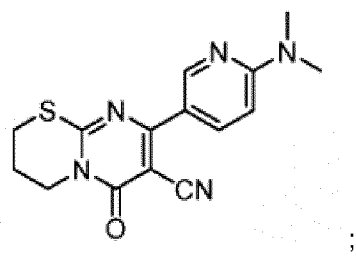
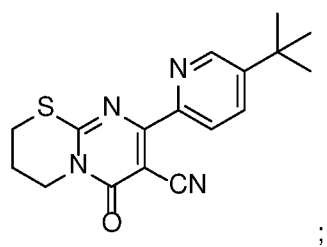
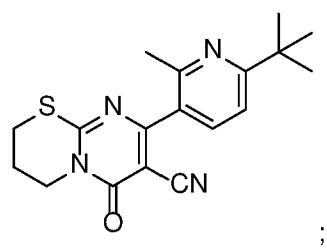
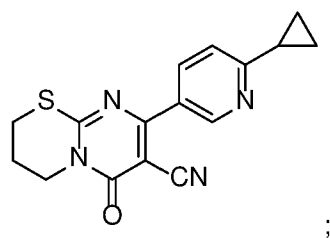


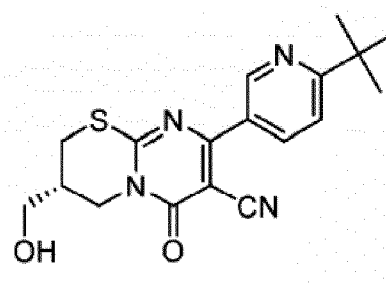
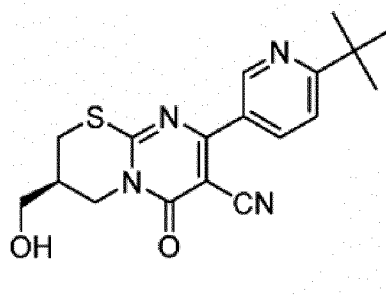
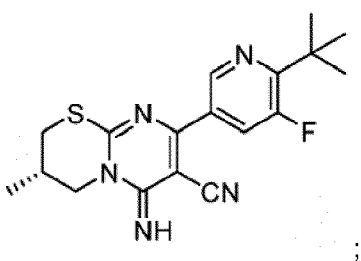
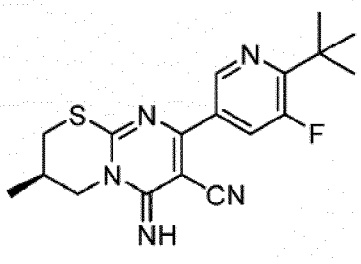
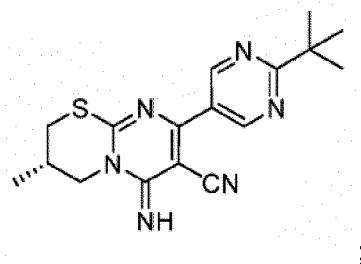












o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 12. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para su uso en el tratamiento de un trastorno neuropsiquiátrico.

14. El compuesto para su uso o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el trastorno neuropsiquiátrico se selecciona de esquizofrenia, depresión, un trastorno del espectro autista y síndrome de Rett.