



Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-113850- -00000-0000

Fecha: 2012-07-06 17:35.38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 212

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"2-AMINO-5,5-DIFLUOR-5,6-DIHIDRO-4H-
OXAZINAS COMO INHIBIDORES DE BACE1 Y/O BACE 2".**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 265/08**

71. SOLICITANTE **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Y SIENA
BIOTECH S.P.A.**

DOMICILIO **BASILEA, SUIZA Y SIENA ITALIA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. _____

(FORMA P 10)



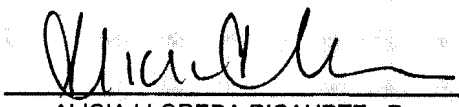
No. 12-113850- 00000-0000

Fecha: 2012-07-06 17:35:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 212

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/EP2010/068912	Fecha 06-12-10
	Publicación Internacional No.	WO 2011/069934 A1	Fecha 26-06-11
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:		
	"2-AMINO-5,5-DIFLUOR-5,6-DIHIDRO-4H-OXAZINAS COMO INHIBIDORES DE BACE1 Y/O BACE 2"		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
	C07D 265/08		
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
	4. F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. Y SIENA BIOTECH S.P.A		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza y Strada del Petriccio e Belriguardo, 35, I-53100 Siena, Italia.	No. TELÉFONO 3264270
	CIUDAD	Basilea Y Siena	E-MAIL jllcco@lloredacamacho.com
	DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O Suiza e Italia
	PAÍS DE RESIDENCIA	Suiza e Italia	LUGAR DE CONSTITUCIÓN
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1. BANNER	David	Gran Bretaña
	2. GUBA	Wolfgang	Alemania
	3. HILPERT	Hans	Suiza
	4. MAUSER	Harald	Alemania
	5. MAYWEG	Alexander V	Alemania
	6. NARQUIZIAN	Rober	Francia
	7. PINARD	Emmanuel	Francia
	8. POWER	Eoin	China
	9. ROGERS-EVANS	Mark	Gran Bretaña
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: jllcco@lloredacamacho.com		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
	Suiza		Basel Neubadstrasse 129, CH-4054 Basel
	Alemania		Muellheim Am Ruettacker 3, 79379 Muellheim.
	Suiza		Muenchestein Gustav Bay-Strasse 34, CH-4142 Muenchenstein
	Suiza		Riehen Inzlingerstr. 1, CH-4125 Riehen.
	China		Sahngchai Unit 101, Block 6, 99 Dong Xiu Road, Pudong New District, Shanghai 200127
	Francia		Saessingue 37 rue de Wahlbach, F-68130 Zaessingue.
	Francia		Linsdorf 7 rue de Pujo, F-68480 Linsdorf
	Italia		Siena Strada del Petriccio e Belriguardo, 35, I-53100 Siena.
	Suiza		Bottmingen Rosenweg 6, CH-4103 Bottmingen.
	OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)		
	☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.		
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
	LLOREDA RICAURTE	ALICIA	C.C 39.690.713 T.P.53.215
	DIRECCIÓN	Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO 3264270
	CIUDAD	Bogotá	E-MAIL jllcco@lloredacamacho.com
	PAÍS	Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

ANG

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Oficina Europea de Patentes		EP	09178983.4	09-12-11
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.	
			☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 12-0067792	Fecha 05-07-12	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 136		9. ☒ Poderes, si fuera el caso. F. Hoffmann la roche AG Y Siena Biotech S.P.A		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 34		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☐ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

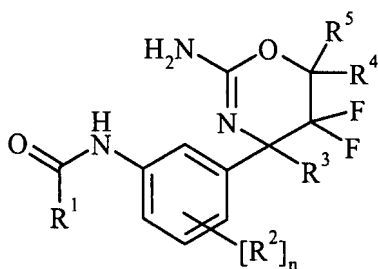
1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☐ Patente de invención		FECHA DE PRESENTACIÓN		
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
3.				
4.				
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2.				
3.				
4.				
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				
3.				
4.				
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
10. WOLTERING		Thomas Wolfgang	Alemania	
11. WOSTL			Alemania	
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6. Jaegerhaeusleweg 57, 79104 Freiburg		Freigburg		Alemania
7. Im Strick 2, 79639 Grenzach-Wyhlen.		Wyhlen		Alemania
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				

**2-AMINO-5,5-DIFLUOR-5,6-DIHIDRO-4H-OXAZINAS-4-IL)-FENIL]-AMIDA
COMO INHIBIDORES DE BACE1 Y/O BACE 2**

5 La presente invención se refiere a derivados de 2-amino-5,5-difluor-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-fenil]-amida que tienen propiedades inhibidores de la BACE1 y/o BACE2, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como sustancias terapéuticamente activas.

Ámbito técnico

10 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I,



en la que los sustituyentes y variables tienen los significados definidos a continuación y en las reivindicaciones, o a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Los compuestos presentes tienen actividad inhibidora de la Asp2 (β -secretasa, BACE1 o memapsina-2) y por esta razón pueden utilizarse para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracterizados por niveles elevados de β -amiloides y/u oligómeros de β -amiloides y/o placas de β -amiloides y depósitos diversos, en especial la enfermedad de Alzheimer.

20 Además, los compuestos presentes tienen actividad inhibidora de la BACE2 y por ello pueden utilizarse para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos, por ejemplo la diabetes de tipo 2 y otros trastornos metabólicos.

Antecedentes de la invención

La enfermedad de Alzheimer (AD) es un trastorno neurodegenerativo del sistema nervioso central y la principal causa de la demencia progresiva de la población anciana. Sus síntomas clínicos son el desequilibrio de la memoria, del conocimiento, de la orientación temporal y local, del juicio y del razonamiento, pero también los trastornos emocionales severos. Actualmente no se dispone de tratamientos que puedan prevenir esta enfermedad o su progresión o invertir de forma estable sus síntomas clínicos. La AD se ha convertido en un problema sanitario importante de todas las sociedades que tienen esperanzas de vida prolongadas y también un lastre económico significativo para sus sistemas de sanidad.

La AD se caracteriza por 2 patologías principales del sistema nervioso central (SNC), la aparición de placas de amiloide y embrollos neurofibrilares (Hardy y col., The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics, Science 297(5580), 353-6, 19 de julio de 2002; Selkoe, Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease, Annu. Rev. Cell. Biol. 10, 373-403, 1994). Ambas patologías se observan también con frecuencia en pacientes que tienen el síndrome de Down (trisomía 21), que también desarrollan síntomas similares a la AD en las fases tempranas de la vida. Los embrollos neurofibrilares son aglomerados intracelulares de la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT). Las placas de amiloide aparecen en el espacio extracelular, sus principales componentes son los péptidos A β . Estos últimos son un grupo de fragmentos proteolíticos derivados de la proteína precursora del amiloide β (APP) a través de una serie de pasos de rotura proteolítica. Se han identificado varias formas de APP, entre ellas las más abundantes son las proteínas que tienen longitudes de 695, 751 y 770 aminoácidos. Pueden surgir de un solo gen por empalme diferencial. Los péptidos A β se derivan del mismo dominio que la APP, pero difieren en sus extremos N y C, las especies

principales son las que tienen longitudes de 40 y 42 aminoácidos. Hay varias líneas de evidencia que sugieren con fuerza que los péptidos A β agregados son las moléculas esenciales de la patogénesis de la AD: 1) las placas de amiloide formadas por los péptidos A β son parte invariable de la patología AD; 2) los péptidos A β son tóxicos para las neuronas; 3) en la enfermedad de Alzheimer congénita (FAD), las mutaciones de los genes causantes de la enfermedad (APP, PSN1, PSN2) conducen a niveles más elevados de péptidos A β y a una amiloidosis cerebral temprana; 4) los ratones transgénicos que expresan los genes FAD desarrollan una patología que guarda muchas semejanzas con la enfermedad humana. Los péptidos A β se producen a partir de la APP por la acción sucesiva de 2 enzimas proteolíticas denominadas secretasas β y γ . La secretasa β rompe en primer lugar el dominio extracelular de la APP aproximadamente 28 aminoácidos fuera del dominio trans-membrana (TM) para producir un fragmento C-terminal de la APP que contiene el dominio TM y el citoplasmático (CTF β). El CTF β es el sustrato de la secretasa γ que rompe diversas posiciones adyacentes dentro del TM para producir los péptidos A β y el fragmento citoplasmático. La secretasa γ es un complejo por lo menos de 4 proteínas diferentes, su subunidad catalítica es muy probablemente una proteína presenilina (PSEN1, PSEN2). La secretasa β (BACE1, Asp2, BACE significa la enzima que rompe la APP por el sitio beta) es una aspartil-proteasa anclada en la membrana por un dominio transmembrana (Vassar y col., Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE, Science 286(5440), 735, 22 de octubre de 1999). Se expresa en muchos tejidos del organismo humano, pero su nivel es especialmente elevado en el SNC. La ablación genética del gen BACE1 en ratones ha demostrado claramente que su actividad es esencial para el procesamiento de la APP, que conduce a la generación de los péptidos A β ; en ausencia del BACE1 no se producen péptidos A β (Luo y col., Mice deficient in BACE1, the Alz-

- heimer's beta-secretase, have normal fenotype and abolished beta-amyloid generation, Nat. Neurosci. 4(3), 231-2, marzo de 2001; Roberds y col., BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary beta-secretase activity in brain: implications for Alzheimer's disease therapeutics, Hum. Mol. Genet. 10(12), 1317-24, 1 de junio de 2001). Los ratones, que se han sometido a ingeniería genética para expresar el gen APP humano y que forman intensas placas de amiloide y patologías de tipo enfermedad de Alzheimer durante el envejecimiento, no se comportan de esta manera cuando se reduce la actividad de la secretasa β por ablación genética de uno de los alelos del BACE1 (McConlogue y col., Partial reduction of BACE1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP Transgenic Mice, J. Biol. Chem. 282(36), 26326, 7 de setiembre de 2007). Por ello se presupone que los inhibidores de la actividad del BACE1 pueden ser útiles para la intervención terapéutica en caso de una enfermedad de Alzheimer (AD).
- La diabetes de tipo 2 (T2D) tiene por causa la resistencia a la insulina y la secreción inadecuada de insulina en las células beta del páncreas, lo cual conduce a un mal control de la glucosa en la sangre y a la hiperglucemia (M. Prentki & C.J. Nolan, "Islet beta-cell failure in type 2 diabetes", J. Clin. Investig. 116(7), 1802-1812, 2006). Los pacientes de T2D corren un mayor riesgo de enfermedades microvasculares y macrovasculares y de un abanico de complicaciones afines, incluidas la nefropatía diabética, la retinopatía y las enfermedades cardiovasculares. En el año 2000 se ha estimado que 171 millones de personas tienen esta patología, esperándose que este cuadro se doblará en el año 2030 (S. Wild, G. Roglic, A. Green, R. Sicree & H. King, "Global prevalence of diabetes", Diabetes Care 27(5), 1047-1053, 2004), lo cual convierte a la diabetes en un problema importante de la sanidad. El riesgo de prevalencia de la T2D viene asociado con un estilo de vida cada vez más sedentario y la ingestión de alimentos muy energéti-

cos por parte de la población mundial (P. Zimmet, K.G.M.M. Alberti & J. Shaw, "Global and societal implications of the diabetes epidemic", *Nature* 414, 782-787, 2001).

El fallo de las células beta y el consiguiente declive dramático de la secreción de la insulina y la hiperglucemia marcan el inicio de la T2D. Los tratamientos más habituales no impiden la pérdida de la masa de células beta que caracteriza a la T2D manifiesta. Sin embargo, los desarrollos recientes de análogos de GLP-1, gastrina y otros agentes indican que es posible conseguir la preservación y proliferación de las células beta, lo cual conduce a una mejor tolerancia de la glucosa y una menor progresión hacia la T2D manifiesta (L.L. Baggio & D.J. Drucker, "Therapeutic approaches to preserve islet mass in type 2 diabetes", *Annu. Rev. Med.* 57, 265-281, 2006).

Se ha identificado la Tmem27 como una proteína que fomenta la proliferación de las células beta (P. Akpinar, S. Kuwajima, J. Krützfeldt, M. Stoffel, "Tmem27: A cleaved and shed plasma membrane protein that stimulates pancreatic β cell proliferation", *Cell. Metab.* 2, 385-397, 2005) y la secreción de insulina (K. Fukui, Q. Yang, Y. Cao, N. Takahashi y col., "The HNF-1 target Collectrin controls insulin exocytosis by SNARE complex formation", *Cell. Metab.* 2, 373-384, 2005). La Tmem27 es una glucoproteína de membrana de 42 kDa que constitutivamente se desprende de la superficie de las células beta, como resultado de la degradación de la Tmem27 celular de longitud completa. La sobreexpresión de la Tmem27 en ratones transgénicos aumenta la masa de células beta y mejora la tolerancia a la glucosa en un modelo DIO de diabetes. Además, el siRNA "knockout" de Tmem27 en un ensayo de proliferación de células beta en roedores (p.ej. empleando células INS1e) reduce la velocidad de proliferación, lo cual indica que la Tmem27 desempeña un papel en el control de la masa de células β .

En el mismo ensayo de proliferación, los inhibidores de la BACE2 incrementan también la proliferación. Sin embargo, la inhibición de la BACE2 combinada con la rotura (knockdown) del Tmem27 siRNA se traduce en velocidades bajas de proliferación. Se concluye, por tanto, que la BACE2 es la proteasa que provoca la degradación de la Tmem27. Además, "in vitro", la BACE2 descompone un péptido basado en la secuencia de la Tmem27. La proteasa muy similar, la BACE1, no rompe este péptido y la inhibición selectiva que incluya solamente a la BACE1 no intensifica la proliferación de las células β .

Un homólogo muy similar, la BACE2, es una aspartil-proteasa unida a membrana y colocalizada con la Tmem27 en las células β del páncreas de roedores (G. Finzi, F. Franzi, C. Placidi, F. Acquati y col., "BACE2 is stored in secretory granules of mouse and rat pancreatic beta cells", *Ultrastruct. Pathol.* 32(6), 246-251, 2008). Se sabe además que es capaz de degradar a la APP (I. Hussain, D. Powell, D. Howlett, G. Chapman y col., "ASP1 (BACE2) cleaves the amyloid precursor protein at the β -secretase site", *Mol. Cell. Neurosci.* 16, 609-619, 2000), a la IL-1R2 (P. Kuhn, E. Marjaux, A. Imhof, B. De Strooper y col., "Regulated intramembrane proteolysis of the interleukin-1 receptor II by alpha-, beta- y gamma-secretase", *J. Biol. Chem.* 282(16), 11982-11995, 2007) y a la ACE2. La capacidad de degradar a la ACE2 indica un posible rol de la BACE2 en el control de la hipertensión.

Se ha propuesto, pues, la inhibición de la BACE2 como tratamiento de la T2D por su potencial de preservar y restaurar la masa de células β y estimular la secreción de insulina en pacientes prediabéticos y diabéticos. Es, pues, un objeto de la presente invención proporcionar inhibidores selectivos de la BACE2. Tales compuestos son útiles como sustancias terapéuticamente activas, en particular para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la inhibición de la BACE2.

Además la formación, o la formación y la deposición de péptidos β -amiloides en, sobre o alrededor del tejido neurológico (p.ej., el cerebro) se inhiben con los compuestos presentes, es decir, se inhibe la producción de A β a partir de la APP o de un fragmento de la APP.

- 5 En los documentos WO 2007/049 532 y WO 2008/133 274 se describen derivados de aminodihidrotiazina como inhibidores de la BACE1 y en WO 2008/133 273 se describen composiciones farmacéuticas de inhibidores de la BACE1.

- Además, los inhibidores de la BACE1 y/o la BACE2 pueden emplearse
- 10 para tratar las enfermedades siguientes: la IBM (miositis de cuerpos de inclusión) (Vattemi, G. y col., Lancet 358(9297), 1962-4, 8 de diciembre de 2001), el síndrome de Down (Barbiero, L. y col., Exp. Neurol. 182(2), 335-45, agosto de 2003), la enfermedad de Wilson (Sugimoto, I. y col., J. Biol. Chem. 282(48), 34896-903, 30 de noviembre de 2007), la enfermedad de Whipple (Desnues, B. y col., Clin. Vaccine Immunol. 13(2), 170-8, febrero de 2006), la ataxia espinocerebelar 1 y la
- 15 ataxia espinocerebelar 7 (Gatchel, J.R. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105(4), 1291-6, 29 de enero de 2008), la dermatomiositis (Greenberg, S.A. y col., Ann. Neurol. 57(5), 664-78, mayo de 2005 y Greenberg S.A. y col., Neurol. 57(5), 664-78, mayo de 2005), el sarcoma de Kaposi (Lagos, D. y col., Blood 109(4), 1550-8,
- 20 15 de febrero de 2007), el glioblastoma multiforme (E-MEXP-2576, <http://www.ebi.ac.uk/microarray-as/aer/result?queryFor=PhysicalArrayDesign&aAccession=A-MEXP-258>), la artritis reumatoide (Ungethuem, U. y col., GSE2053), la esclerosis lateral amiotrófica (Koistinen, H. y col., Muscle Nerve 34(4), 444-50, octubre de 2006 y Li, Q.X. y col., Aging Cell. 5(2), 153-65, abril de
- 25 2006), la enfermedad de Huntington (Kim, Y.J. y col., Neurobiol Dis. 22(2), 346-56, mayo de 2006. Epub de 19 de enero de 2006 y Hodges, A. y col., Hum. Mol. Genet. 15(6), 965-77, 15 de marzo de 2006. Epub de 8 de febrero de 2006), el

mieloma múltiple (Kihara, Y. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106(51), 21807-12, 22 de diciembre de 2009), el melanoma maligno (Talantov, D. y col., Clin. Cancer Res. 11(20), 7234-42, 15 de octubre de 2005), el síndrome de Sjogren (Basset, C. y col., Scand. J. Immunol. 51(3), 307-11, marzo de 2000), el lupus eritematoso

5 (Grewal, P.K. y col., Mol. Cell. Biol. 26(13), 4970-81, julio de 2006), la miofascitis macrofágica, la artritis idiopática juvenil, la artritis granulomatosa, el cáncer de mama (Hedlund, M. y col., Cancer Res. 68(2), 388-94, 15 de enero de 2008 y Kondoh, K. y col., Breast Cancer Res. Treat. 78(1), 37-44, marzo de 2003), las enfermedades gastrointestinales (Hoffmeister, A. y col., JOP 10(5), 501-6, 4 de

10 setiembre de 2009), las enfermedades autoinmunes-inflamatorias (Woodard-Grice, A.V. y col., J. Biol. Chem. 283(39), 26364-73, 26 de setiembre de 2008. Epub de 23 de julio de 2008), la artritis reumatoide (Toegel, S. y col., Osteoarthritis Cartilage 18(2), 240-8, febrero de 2010. Epub de 22 de setiembre de 2009), las reacciones inflamatorias (Lichtenthaler, S.F. y col., J. Biol. Chem. 278(49), 48713-

15 9, 5 de diciembre de 2003. Epub de 24 de setiembre de 2003), la trombosis arterial (Merten, M. y col., Z. Kardiol. 93(11), 855-63, noviembre de 2004), las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo el infarto de miocardio y la apoplejía (Maugeri, N. y col., Srp. Arh. Celok. Lek. 138 supl. 1, 50-2, enero de 2010) y la enfermedad de Graves (Kiljański, J. y col., Thyroid. 15(7), 645-52, julio de 2005).

20 Son objeto de la presente invención los nuevos compuestos de la fórmula I, su obtención, los medicamentos basados en un compuesto según la invención y su producción así como el uso de los compuestos de la fórmula I para el control o la prevención de enfermedades, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer y la diabetes de tipo 2. También el uso de los compuestos de la fórmula I para el tra-

25 tamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la trombosis arterial, las enfermedades autoinmunes/inflamatorias, el cáncer, por ejemplo el cáncer de mama, las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo el infarto de miocardio y la apo-

plejía, la dermatomiositis, el síndrome de Down, las enfermedades gastrointestinales, el glioblastoma multiforme, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Huntington, la miositis de cuerpos de inclusión (IBM), las reacciones inflamatorias, el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Kostmann, el lupus eritematoso, la mio-
5 fascitis macrofágica, la artritis idiopática juvenil, la artritis granulomatosa, el melanoma maligno, el mieloma múltiple, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjogren, la ataxia espinocerebelar 1, la ataxia espinocerebelar 7, la enfermedad de Whipple y la enfermedad de Wilson. Los nuevos compuestos de la fórmula I tienen propiedades farmacológicas mejoradas.

10 Descripción detallada de la invención

Es objeto de la presente invención un compuesto de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, la obtención de los compuestos antes mencionados, los medicamentos que los contienen y su fabricación así como el uso de los compuestos antes mencionados para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico
15 de enfermedades y trastornos asociado con la inhibición de la actividad de la BACE1 y/o la BACE2, como son la enfermedad de Alzheimer y la diabetes de tipo 2. Además, los compuestos presentes inhiben la formación o la formación y la deposición de placas de β -amiloides en, sobre o alrededor del tejido neurológico (p.ej. el cerebro), ya que inhiben la producción de A β a partir de la APP o de un
20 fragmento de la APP.

Las siguientes definiciones de los términos generales empleados en la presente descripción se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación con otros grupos.

A menos que se indique otra cosa, los términos siguientes empleados en
25 esta solicitud, incluida la descripción y las reivindicaciones, tienen los significados que se definen a continuación. Nótese que, tal como se emplean en la descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la"

incluyen también a los referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

“Opcional” u “opcionalmente” indica que el acontecimiento o circunstante nombrado a continuación puede ocurrir pero no de modo forzoso y que la descripción incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y los casos en los que no ocurre.

El término “alquilo inferior”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo, que puede ser lineal o ramificado, de ramificación simple o múltiple, dicho grupo alquilo consta en general de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo (i-propilo), n-butilo, i-butilo (isobutilo), 2-butilo (sec-butilo), t-butilo (tert-butilo) y similares. Los grupos alquilo preferidos son grupos de 1 a 4 átomos de carbono. Es especialmente preferido el metilo.

El término “ciano-alquilo inferior”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo inferior ya definido antes, que está sustituido una o varias veces por ciano, con preferencia 1-5 veces por ciano, con mayor preferencia por 1 ciano. Los ejemplos son el ciano-metilo y similares.

El término “halógeno-alquilo inferior”, solo o en combinación con otros grupos, indica un alquilo inferior aquí definido, que está sustituido una o varias veces por halógeno, con preferencia 1-5 veces por halógeno, con mayor preferencia 1-3 veces por halógeno, con preferencia especial por 1 halógeno o por 3 halógenos. Los ejemplos son el trifluormetilo, clorometilo, fluormetilo y similares.

El término “cicloalquil-alquilo inferior”, solo o en combinación con otros grupos, indica un alquilo inferior aquí definido, que está sustituido por un cicloalquilo aquí definido. Los ejemplos son el ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo y similares.

El término "(alcoxi inferior)-alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo inferior, que está sustituido una o varias veces por alcoxi inferior aquí definido. Los ejemplos son MeO-Me, 1MeO-Et, 2MeO-Et, 1MeO-2EtO-propilo y similares.

5 El término "alquilo inferior sustituido por", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo inferior aquí definido, que está sustituido una o varias veces por sustituyentes, con preferencia 1-5 sustituyentes, eligiéndose un sustituyente a título individual entre el grupo indicado en cada caso específico de "alquilo inferior sustituido por", p.ej. ciano, halógeno, hidroxí y alcoxi inferior.

10 El término "alquenilo inferior" indica un resto hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, de 2 a 7 átomos de carbono, en particular de 2 a 4 átomos de carbono, que tiene por lo menos un doble enlace. Los ejemplos de alquenilo incluyen al etenilo, propenilo, prop-2-enilo, isopropenilo, n-butenilo, i-butenilo, y t-butenilo. Es especialmente preferido el etenilo.

15 El término "alquenilo inferior sustituido por", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquenilo inferior aquí definido, que está sustituido una o varias veces por sustituyentes, con preferencia 1-4 veces por sustituyentes, eligiéndose un sustituyente a título individual entre el grupo indicado en cada caso específico de "alquenilo inferior sustituido por", p.ej. entre ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior, heteroarilo, alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior y alquilo inferior.

25 El término "cicloalquil-alquenilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquenilo inferior aquí definido, que está sustituido por un resto cicloalquilo aquí definido. Los ejemplos son el ciclopropil-etenilo, ciclopropil-propenilo y similares.

El término "alquinilo inferior" indica un resto hidrocarburo saturado monovalente, que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, en particular de 2 a 4 átomos de

carbono, y contiene uno, dos o tres triples enlaces. Los ejemplos de alquinilo incluyen al etinilo, propinilo, prop-2-inilo, isopropinilo, n-butinilo e iso-butinilo.

El término "cicloalquil-alquinilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquinilo inferior aquí definido, que está sustituido por un
5 resto cicloalquilo aquí definido. Los ejemplos son el ciclopropil-etinilo, ciclopropil-propinilo y similares.

El término "ciano", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto $\text{N}\equiv\text{C}-$ (NC-).

El término "amido", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$.
10

El término "nitro", solo o en combinación con otros grupos, indica un grupo $-\text{NO}_2$.

El término "hidroxi", solo o en combinación con otros grupos, indica -OH.

El término "halógeno", solo o en combinación con otros grupos, indica cloro (Cl), yodo (I), flúor (F) y bromo (Br). Los "halógenos" preferidos son el Cl y F.
15

El término "arilo", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto carbocíclico aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono, con preferencia de 6 a 10, y tiene por lo menos un anillo aromático o múltiples anillos condensados, de los que por lo menos uno de los anillos es aromático. Los ejemplos de
20 "arilo" incluyen al bencilo, bifenilo, indanilo, naftilo, fenilo (Ph) y similares. El "arilo" preferido es el fenilo.

La expresión "arilo sustituido por", solo o en combinación con otros grupos, indica un arilo que está sustituido una o varias veces por sustituyentes, con preferencia 1-4 veces por sustituyentes, cuando sea posible la sustitución de cada
25 átomo individual del anillo, eligiéndose un sustituyente a título individual entre el grupo indicado en cada caso específico de "arilo sustituido por", p.ej. entre ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior,

alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior y alquilo inferior. Los ejemplos son halógeno-arilo, cloro-fenilo, fluor-fenilo, (alquilo inferior)-arilo, metil-fenilo, alcoxi inferior-arilo, metoxi-fenilo y similares.

El término "heteroarilo", solo o en combinación con otros grupos, indica un
5 resto carbocíclico aromático que tiene un anillo individual de 4 a 8 eslabones o
múltiples anillos condensados que contienen de 6 a 14 átomos, con mayor prefe-
rencia de 6 a 10, y que contienen 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos individualmente
entre N, O y S, en particular entre N y O, en dicho grupo por lo menos un anillo
heterocíclico es aromático. Los ejemplos de "heteroarilo" incluyen al benzofurilo,
10 benzoimidazolilo, benzooxazinilo, benzotiazinilo, benzotiazolilo, benzotienilo, ben-
zotriazolilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxa-
zolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo (pirazilo), pirazolo[1,5-a]piridinilo, piridazinilo,
piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y
similares. Son preferidos el 1H-pirazolilo, furilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo,
15 pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridinil-N-óxido y pirimidinilo. Son heteroarilos
más preferidos el piridinilo, pirazolilo, pirazinilo y pirimidinilo. Son especialmente
preferidos el piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo, 1H-pirazol-3-ilo y pirimidin-2-ilo.

La expresión "heteroarilo sustituido por", sola o en combinación con otros
grupos, indica un resto heteroarilo que está sustituido una o varias veces por sus-
20 tituyentes, con preferencia 1-4 sustituyentes, cuando sea posible la sustitución en
un átomo individual del anillo, eligiéndose un sustituyente a título individual entre
el grupo indicado en cada caso específico de "heteroarilo sustituido por", por
ejemplo entre ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior,
halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior y alquilo infe-
25 rior. Los "heteroarilos sustituido por" preferidos son los heteroarilos sustituidos por
1-2 sustituyentes elegidos a título individual entre ciano, halógeno, halógeno-
alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior y alquilo inferior. Son más preferidos el

(2,2,2-trifluoretoxi)-piridin-2-ilo, 3,5-dicloro-piridin-2-ilo, 3,5-difluor-piridin-2-ilo, 3-cloro-5-fluor-piridin-2-ilo, 3-cloro-5-trifluormetil-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-fluor-piridin-2-ilo, 3-trifluormetil-piridin-2-ilo, 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 5-cloro-3-fluor-piridin-2-ilo, 5-cloro-3-metil-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-cloro-pirimidina-2-ilo, 5-ciano-piridin-2-ilo, 5-fluor-piridin-2-ilo, 5-trifluormetil-pirazin-2-ilo y 5-trifluormetil-pirimidina-2-ilo.

El término "alcoxi inferior", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto -O-alquilo inferior que puede ser lineal o ramificado, que tiene una ramificación simple o múltiple, dicho grupo alquilo consta en general de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi (OMe, MeO), etoxi (OEt), propoxi, isopropoxi (i-propoxi), n-butoxi, i-butoxi (iso-butoxi), 2-butoxi (sec-butoxi), t-butoxi (tert-butoxi), isopentiloxi (i-pentiloxi) y similares. Los grupos "alcoxi inferior" preferidos son aquellos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Es especialmente preferido el metoxi.

El término "halógeno-alcoxi inferior", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alcoxi inferior aquí definido, que está sustituido una o varias veces por halógeno. Los restos "halógeno-alcoxi inferior" preferidos son el fluor-alcoxi inferior, fluor-etoxi y halógeno-etoxi, siendo especialmente preferido el 2,2,2-trifluor-etoxi.

El término "cicloalquil-alcoxi inferior", solo o en combinación con otros grupos, indica un alcoxi inferior aquí definido, que está sustituido por un cicloalquilo aquí definido. Los ejemplos son ciclopropil-etoxi, ciclopropil-metoxi y similares.

El término "cicloalquilo", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo saturado monocíclico o bicíclico, monovalente, de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo, en especial un resto hidrocarburo monocíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Bicíclico indica que está formado por dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbo-

no en común, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace sencillo o una cadena formada por uno o dos átomos de carbono. Los restos cicloalquilo preferidos son monocíclicos. Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico son el ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los ejemplos de
5 cicloalquilo bicíclico son el biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo o adamantanilo. Es especialmente preferido el ciclopropilo.

La expresión "cicloalquilo sustituido por", sola o en combinación con otros grupos, indica un cicloalquilo aquí definido, que está sustituido una o varias veces por sustituyentes, con preferencia 1-4 veces por sustituyentes, cuando sea posi-
10 ble la sustitución en un átomo individual del anillo, eligiéndose un sustituyente a título individual entre el grupo indicado en cada caso específico de "cicloalquilo sustituido por", por ejemplo entre ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior y alquilo inferior.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica sales que son apropiadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos o de anima-
15 les. Los ejemplos de sales apropiadas de ácidos inorgánicos u orgánicos son, pero sin limitarse a ellas: las sales del ácido acético, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido
20 metano-sulfónico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido trifluoracético y similares. Son preferidas las sales del ácido fórmico, ácido trifluoracético y ácido clorhídrico. Son especialmente preferidas las sales del ácido clorhídrico.

Los términos "vehículo farmacéuticamente aceptable" y "sustancia auxiliar
25 farmacéuticamente aceptable" indican vehículos y sustancias auxiliares, por ejemplo diluyentes o excipientes, que son compatibles con los demás ingredientes de la formulación.

El término "composición farmacéutica" abarca a un producto que contiene los ingredientes especificados en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que resulte directa o indirectamente de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Abarca con
5 preferencia a un producto que contiene uno o más ingredientes activos y un vehículo opcional que consta de ingredientes inertes, así como cualquier otro producto que resulte directa o indirectamente de la combinación, complejación o agregación de dos o más ingredientes o de la disociación de uno o más ingredientes o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes.

10 El término "concentración inhibidora semimáxima" (IC_{50}) indica la concentración de un compuesto particular requerida para obtener la inhibición del 50 % de un proceso biológico "in vitro". Los valores IC_{50} pueden convertirse en logarítmicos, que son los valores pIC_{50} ($-\log IC_{50}$), en este caso los valores más elevados indican potencial exponencialmente mayores. El valor IC_{50} no es un valor
15 absoluto, sino que depende de las condiciones experimentales, p.ej. de las concentraciones empleadas. El valor IC_{50} puede convertirse en una constante de inhibición absoluta (K_i) aplicando la ecuación de Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. 22, 3099, 1973). El término "constante de inhibición" (K_i) indica la afinidad de fijación absoluta de un inhibidor concreto con respecto a un receptor. Se mide
20 efectuando ensayos de fijación en competencia y es igual a la concentración, en la que el inhibidor concreto ocuparía el 50 % de los receptores, en caso de que no estuviera presente un ligando competidor (p.ej. un radioligando). Los valores K_i pueden convertirse en valores logarítmicos pK_i ($-\log K_i$), en los que los valores más elevados indican potencias exponencialmente mayores.

25 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado patológico, es suficiente para conseguir el tratamiento de dicho estado patológico. La "cantidad

terapéuticamente eficaz" puede variar en función del compuesto, del estado patológico a tratar, de la severidad de la enfermedad tratada, de la edad y del estado general de salud del sujeto, de la vía y forma de administración, del criterio del facultativo que atiende al enfermo o del veterinario y de otros factores.

- 5 El término "aquí definido" referido a una variable incorpora por referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones preferida, más preferida y específicamente preferida, si las hubiera.

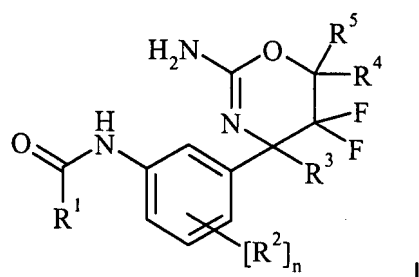
- Los términos "tratar", "poner en contacto" y "hacer reaccionar" referidos a una reacción química indican la adición o el mezclado de dos o más reactivo en condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Se apreciará que la reacción que da lugar al producto indicado y/o deseado no necesariamente es el resultado directo de la combinación de los dos reactivos que se mezclan inicialmente, es decir, puede haber uno o más compuestos intermedios que se generan dentro de la mezcla y que después conducen a la formación del producto indicado y/o deseado.
- 10
- 15

Cuando una estructura química presenta un átomo de carbono quiral, se da por supuesto que todos los estereoisómeros asociados con este átomo de carbono quiral están contemplados dentro de la estructura.

- La invención proporciona además composiciones farmacéuticas, métodos de uso y métodos de obtención de los compuestos antes mencionados.
- 20

Las formas de ejecución individuales pueden combinarse entre sí.

Una forma de ejecución de la invención es un compuesto de la fórmula I,



en la que

R¹ se elige entre el grupo formado por

- i)arilo,
- 5 ii)arilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior y alquilo inferior,
- 10 iii)heteroarilo y iv)heteroarilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre amido, ciano, ciano-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquenilo inferior, cicloalquil-alquinilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, cicloalquil-alcoxi inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alquilo inferior y nitro;
- 15 v)alquilo inferior, vi)alquilo inferior sustituido por 1-5 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, halógeno, hidroxí y alcoxi inferior;
- vii)alquenilo inferior,
- 20 viii)alquenilo inferior sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior, heteroarilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior y alquilo inferior,
- ix)cicloalquilo,
- 25 x)cicloalquilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior y alquilo inferior,

R² se elige entre el grupo formado por

- i)hidrógeno,
- ii)halógeno y
- iii)alquilo inferior;

5 R³ es alquilo inferior;

R⁴ se elige entre el grupo formado por

- i)hidrógeno y
- ii)alquilo inferior;

R⁵ se elige entre el grupo formado por

- 10 i)hidrógeno y
- ii)alquilo inferior;

n es el número 0, 1 ó 2;

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la

15 fórmula I aquí descrita, en la que:

R¹ se elige entre el grupo formado por

- i)heteroarilo y
- ii)heteroarilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre
amido, ciano, ciano-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquenilo infe-
rior, cicloalquil-alquinilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, cicloalquil-
alcoxi inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo infe-
rior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquenilo inferior, alqui-
nilo inferior, alquilo inferior y nitro;

20 iii)alquilo inferior,

25 iv)alquilo inferior sustituido por 1-5 sustituyentes elegidos individualmente en-
tre ciano, halógeno, hidroxí y alcoxi inferior;

v)alquenilo inferior,

- vi) alqueno inferior sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior, heteroarilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior y alquilo inferior,
- 5 vii) cicloalquilo,
- viii) cicloalquilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior y alquilo inferior,
- 10 R^2 se elige entre el grupo formado por
- i) hidrógeno,
 - ii) halógeno y
 - iii) alquilo inferior;
- R^3 es alquilo inferior;
- 15 R^4 se elige entre el grupo formado por
- i) hidrógeno y
 - ii) alquilo inferior;
- R^5 se elige entre el grupo formado por
- i) hidrógeno y
 - 20 ii) alquilo inferior;
- n es el número 0, 1 ó 2;
- o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que:

- 25 R^1 se elige entre el grupo formado por
- i) heteroarilo y

- ii)heteroarilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre amido, ciano, ciano-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquenilo inferior, cicloalquil-alquinilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, cicloalquil-alcoxi inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alquilo inferior y nitro;
- 5
- iii)alquilo inferior,
- iv)alquilo inferior sustituido por 1-5 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, halógeno, hidroxí y alcoxi inferior;
- 10
- v)alquenilo inferior,
- vi)alquenilo inferior sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior, heteroarilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior y alquilo inferior,
- 15
- vii)cicloalquilo,
- viii)cicloalquilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior y alquilo inferior,
- 20
- R^2 se elige entre el grupo formado por
- i)hidrógeno,
- ii)halógeno y
- iii)alquilo inferior;
- R^3 es alquilo inferior;
- 25
- R^4 se elige entre el grupo formado por
- i)hidrógeno y
- ii)alquilo inferior;

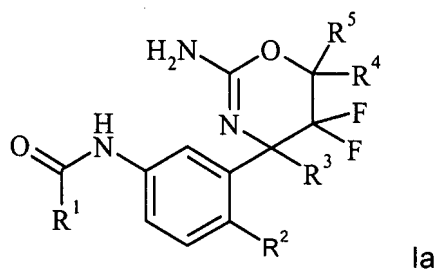
R⁵ se elige entre el grupo formado por

- i)hidrógeno y
- ii)alquilo inferior;

n es el número 0, 1 ó 2;

5 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula la, aquí descrita



en la que

10 R¹ se elige entre el grupo formado por

- i)arilo,
- ii)arilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior y alquilo inferior,

15

- iii)heteroarilo y
- iv)heteroarilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior y alquilo inferior;

20

R² se elige entre el grupo formado por

- i)hidrógeno,
- ii)halógeno y

iii)alquilo inferior;

R³ es alquilo inferior;

R⁴ se elige entre el grupo formado por

i)hidrógeno y

5 ii)alquilo inferior;

R⁵ se elige entre el grupo formado por

i)hidrógeno y

ii)alquilo inferior;

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula Ia, aquí descrita, en la que:

R¹ se elige entre el grupo formado por

i)heteroarilo y

ii)heteroarilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre

15 ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior y alquilo inferior;

R² se elige entre el grupo formado por

i)hidrógeno,

20 ii)halógeno y

iii)alquilo inferior;

R³ es alquilo inferior;

R⁴ se elige entre el grupo formado por

i)hidrógeno y

25 ii)alquilo inferior;

R⁵ se elige entre el grupo formado por

i)hidrógeno y

ii)alquilo inferior;

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ se elige entre el grupo formado por:

- 5 i)1H-pirazolilo opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre cicloalquilo, halógeno, halógeno-alquilo inferior y alquilo inferior,
- ii)cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre halógeno y halógeno-alquilo inferior,
- 10 iii)alquenilo inferior opcionalmente sustituido por heteroarilo,
- iv)alquilo inferior opcionalmente sustituido por 1-5 sustituyentes elegidos individualmente entre halógeno y hidroxilo,
- v)furilo opcionalmente sustituido por nitro,
- vi)isoxazolilo opcionalmente sustituido por 1-2 alquilo inferior,
- 15 vii)oxazolilo opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre cicloalquilo, halógeno-alquilo inferior y alquilo inferior,
- viii)pirazinilo opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre cicloalquil-alcoxi inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior y alquilo inferior,
- 20 ix)pirazolilo opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre halógeno y alquilo inferior,
- x)piridazinilo opcionalmente sustituido por 1-2 halógeno,
- xi)piridinilo opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre amido, ciano, cicloalquil-alcoxi inferior, cicloalquil-alquinilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior y
- 25 halógeno-alcoxi inferior; y

xii)pirimidinilo opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre halógeno y halógeno-alquilo inferior.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ se elige entre el grupo formado por:

- 5 i)piridinilo,
 ii)pirazolilo,
 iii)pirazinilo,
 iv)pirimidinilo, y

10 v)piridinilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, halógeno y halógeno-alquilo inferior.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ se elige entre el grupo formado por:

(2,2,2-trifluoretoxi)-piridin-2-ilo, (ciclopropilmetoxi)-pirazin-2-ilo, (trifluormetil)-pirazin-2-ilo, 1-(difluor-metil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(trifluormetil)cicloprop-1-ilo, 1-furil-
 15 etenilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 2-(clorometil)-oxazol-4-ilo, 2-(fluormetil)oxazol-4-ilo, 2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-metil-2-etilo, 2,2-difluorcicloprop-1-ilo, 2,5-dimetiloxazol-4-ilo, 2-etiloxazol-4-ilo, 2-metil-5-(trifluor-metil)oxazol-4-ilo, 2-metiloxazol-4-ilo, 3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-ilo, 3,5-dicloropirazin-2-ilo, 3,5-dicloro-piridin-2-ilo, 3,5-difluor-piridin-2-ilo, 3-cloro-5-ciano-piridin-2-ilo, 3-cloro-5-
 20 fluor-piridin-2-ilo, 3-cloro-5-tri-fluormetil-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-fluor-piridin-2-ilo, 3-trifluormetil-piridin-2-ilo, 4-cloro-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-3-ilo, 4-cloro-1-(2,2-di-fluoretil)-1H-pirazol-3-ilo, 4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-ilo, 4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-ilo, 4-cloro-1H-pirazol-5-ilo, 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 4-cloro-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilo, 4-metil-1H-pirazol-5-ilo, 4-metil-isoxazol-
 25 3-ilo, 5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-ilo, 5-(2,2,3,3,3-pentafluorpropoxi)-piridin-2-ilo, 5-(2,2,3,3-tetrafluorpropoxi)-piridin-2-ilo, 5-(2,2-difluoretoxi)-piridin-2-ilo, 5-(ciclopropiletinil)-piridin-2-ilo, 5-(ciclo-propilmetoxi)pirazin-2-ilo, 5-(difluormetoxi)-

piridin-2-ilo, 5-(fluormetoxi)-piridin-2-ilo, 5-(trifluormetil)-piridin-2-ilo, 5-amido-
piridin-2-ilo, 5-cloro-3-fluor-piridin-2-ilo, 5-cloro-3-metil-piridin-2-ilo, 5-cloropirazin-
2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-cloro-pirimidin-2-ilo, 5-ciano-piridin-1-óxido-2-ilo, 5-
ciano-piridin-2-ilo, 5-ciclopropil-oxazol-4-ilo, 5-etil-oxazol-4-ilo, 5-fluormetoxi-
5 piridin-2-ilo, 5-fluor-piridin-2-ilo, 5-isopropil-oxazol-4-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 5-
nitro-fur-2-ilo, 5-trifluormetil-pirazin-2-ilo, 5-trifluormetil-pirimidin-2-ilo, 6-
(ciclopropilmetoxi)-piridin-3-ilo, 6-cloropiridazin-3-ilo, fur-2-ilo, metilo, oxazolilo y
piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la
10 fórmula I aquí descrita, en la que R¹ se elige entre el grupo formado por 5-cloro-
piridin-2-ilo, 3-cloro-5-trifluormetil-piridin-2-ilo, 3-cloro-5-fluor-piridin-2-ilo, 3,5-
dicloro-piridin-2-ilo, 5-ciano-piridin-2-ilo, 5-cloro-3-fluor-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-
2-ilo y 3-cloro-5-trifluormetil-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la
15 fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es 1H-pirazolilo opcionalmente sustituido por
1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre cicloalquilo, halógeno, halógeno-
alquilo inferior y alquilo inferior.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la
fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es 1H-pirazolilo, en particular 1H-pirazol-3-ilo
20 y 1H-pirazol-5-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la
fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es 1H-pirazolilo sustituido por difluormetilo,
en particular 1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la
25 fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es 1H-pirazolilo sustituido por metilo, en par-
ticular 1-metil-1H-pirazol-3-ilo y 4-metil-1H-pirazol-5-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es 1H-pirazolilo sustituido por cloro, en particular 4-cloro-1H-pirazol-5-ilo.

5 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es 1H-pirazolilo sustituido por cloro y cicloalquilo, en particular 4-cloro-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es 1H-pirazolilo sustituido por cloro y difluoretilo, en particular 4-cloro-1-(2,2-difluoretil)-1H-pirazol-3-ilo.

10 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es 1H-pirazolilo sustituido por cloro y difluorometilo, en particular 4-cloro-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es 1H-pirazolilo sustituido por cloro y trifluoretilo, en particular 4-cloro-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-3-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre halógeno y halógeno-alquilo inferior.

20 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es cicloalquilo, en particular ciclopropilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es cicloalquilo sustituido por flúor, en particular 2,2-difluorcicloprop-1-ilo.

25 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es cicloalquilo sustituido por trifluormetilo, en particular 1-(trifluormetil)cicloprop-1-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es alquenilo inferior opcionalmente sustituido por heteroarilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la
5 fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es alquenilo inferior, en particular etenilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es alquenilo inferior sustituido por heteroarilo, en particular 1-furil-etenilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la
10 fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es alquilo inferior opcionalmente sustituido por 1-5 sustituyentes elegidos individualmente entre halógeno y hidroxilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es alquilo inferior, en particular metilo e isopropilo.

15 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es alquilo inferior sustituido por flúor y hidroxilo, en particular 2,2,2-trifluor-1-hidroxil-1-metil-2-etilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es furilo opcionalmente sustituido por nitro.

20 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es furilo, en particular fur-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es furilo sustituido por nitro, en particular 5-nitro-fur-2-ilo.

25 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es isoxazolilo opcionalmente sustituido por 1-2 restos alquilo inferior.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es isoxazolilo, en particular isoxazol-3-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es isoxazolilo sustituido por alquilo inferior, en particular 4-metilisoxazol-3-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es oxazolilo opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre cicloalquilo, halógeno-alquilo inferior y alquilo inferior.

10 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es oxazolilo, en particular oxazol-4-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es oxazolilo sustituido por alquilo inferior, en particular 2-etil-oxazol-4-ilo, 5-etil-oxazol-4-ilo, 5-isopropil-oxazol-4-ilo, 2,5-dimetil-oxazol-4-ilo y 2-metil-oxazol-4-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es oxazolilo sustituido por halógeno-alquilo inferior, en particular 2-(clorometil)oxazol-4-ilo y 2-(fluormetil)oxazol-4-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es oxazolilo sustituido por halógeno-alquilo inferior y alquilo inferior, en particular 2-metil-5-(trifluormetil)oxazol-4-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es oxazolilo sustituido por cicloalquilo, en particular 5-ciclopropil-oxazol-4-ilo.

25 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^1 es pirazinilo opcionalmente sustituido por 1-2

sustituyentes elegidos individualmente entre cicloalquil-alcoxi inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior y alquilo inferior.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es pirazinilo, en particular pirazin-2-ilo.

- 5 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es pirazinilo sustituido por halógeno, en particular 5-cloro-pirazin-2-ilo y 3,5-dicloro-pirazin-2-ilo.

- Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es pirazinilo sustituido por halógeno-alquilo inferior, en particular 5-trifluorometil-pirazin-2-ilo.
- 10

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es pirazinilo sustituido por alquilo inferior, en particular 5-metil-pirazin-2-ilo.

- Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es pirazinilo sustituido por cicloalquil-alcoxi inferior, en particular 5-(ciclopropilmetoxi)pirazin-2-ilo.
- 15

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre halógeno y alquilo inferior.

- 20 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es pirazolilo, en particular pirazol-3-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es pirazolilo sustituido por halógeno y alquilo inferior, en particular 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-ilo.

- 25 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridazinilo opcionalmente sustituido por 1-2 halógeno.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridazinilo, en particular piridazin-3-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridazinilo sustituido por halógeno, en particular 6-cloro-piridazin-3-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridinilo opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre amido, ciano, cicloalquil-alcoxi inferior, cicloalquil-alquinilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior y halógeno-alcoxi inferior.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridinilo, en particular piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridinilo sustituido por amido, en particular 5-amido-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridinilo sustituido por ciano, en particular 5-ciano-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es N-óxido de piridinilo sustituido por ciano, en particular 5-ciano-piridin-2-ilo-1-óxido.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridinilo sustituido por halógeno.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridinilo sustituido por cloro, en particular 5-cloro-piridin-2-ilo, 3,5-dicloro-piridin-2-ilo y 3-cloro-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridinilo sustituido por flúor, en particular 5-fluor-piridin-2-ilo, 3,5-difluor-piridin-2-ilo y 3-fluor-piridin-2-ilo.

5 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridinilo sustituido por halógeno y halógeno-alquilo inferior, en particular 3-cloro-5-trifluormetil-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridinilo sustituido por halógeno y ciano, en particular 3-cloro-5-ciano-piridin-2-ilo.

10 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridinilo sustituido por halógeno y alquilo inferior, en particular 5-cloro-3-metil-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridinilo sustituido por halógeno-alcoxi inferior.
15

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridinilo sustituido por trifluoretoksi, en particular 3-(2,2,2-trifluoretoksi)-piridin-2-ilo y 5-(2,2,2-trifluor-etoksi)-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la
20 fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridinilo sustituido por difluoretoksi, en particular 5-(2,2-difluoretoksi)-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridinilo sustituido por tetrafluorpropoxi, en particular 5-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-piridin-2-ilo.

25 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridinilo sustituido por pentafluorpropoxi, en particular 5-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridinilo sustituido por difluormetoxi, en particular 5-(difluormetoxi)-piridin-2-ilo.

5 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridinilo sustituido por fluormetoxi, en particular 5-(fluormetoxi)-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridinilo sustituido por cicloalquil-alcóxi inferior, en particular 6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-3-ilo.

10 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridinilo sustituido por halógeno-alquilo inferior, en particular 3-trifluometil-piridin-2-ilo y 5-trifluometil-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es pirimidinilo opcionalmente sustituido por 1-
15 2 sustituyentes elegidos individualmente entre halógeno y halógeno-alquilo inferior.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es pirimidinilo, en particular pirimidin-2-ilo.

20 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es pirimidinilo sustituido por halógeno, en particular 5-cloro-pirimidin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es pirimidinilo sustituido por halógeno-alquilo inferior, en particular 5-trifluometil-pirimidin-2-ilo.

25 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que n es el número 1.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que n es el número 0.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que n es el número 2.

5 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^2 es hidrógeno.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^2 es halógeno.

10 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^2 es flúor.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^2 es cloro.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^3 es alquilo inferior.

15 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^3 es metilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^4 es hidrógeno.

20 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^4 es alquilo inferior.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^4 es metilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^5 es hidrógeno.

25 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^5 es alquilo inferior.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R⁵ es metilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, elegido entre el grupo formado por:

- 5 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-fluor-piridina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
10 amida del ácido 3-cloro-piridina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3,5-difluor-piridina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3-cloro-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico,
15 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3-trifluormetil-piridina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3-cloro-5-fluor-piridina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
20 amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido piridina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3-fluor-piridina-2-carboxílico,
25 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico,

- clorhidrato de la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico,
- 5 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-cloro-pirimidina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-(2,2,2-tri-fluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico,
- 10 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-fluor-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-trifluormetil-pirimidina-2-carboxílico,
- 15 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-trifluormetil-pirazina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- 20 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico,
- 25 clorhidrato de la (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3-cloro-5-cianopicolinamida,

- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3-cloro-5-cianopicolinamida,
clorhidrato de la (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-tri-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3,5-dicloropicolinamida,
- 5 (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3,5-dicloropicolinamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cloro-3-fluorpicolinamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-
- 10 fluorfenil)-5-(trifluormetil)picolinamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(fluormetoxi)picolinamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluormetoxi)picolinamida,
- 15 (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2-difluoretoksi)-picolinamida,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluorfenil]-amida del ácido 5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico,
clorhidrato de la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-
- 20 [1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-piridina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluorfenil]-amida del ácido 5-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-piridina-2-carboxílico,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-
- 25 fluorfenil)-6-(ciclopropilmetoxi)-nicotinamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cloropirimidina-2-carboxamida,

- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-trifluor-metil-pirimidina-2-carboxílico,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metilpirazina-2-carboxamida,
- 5 (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(trifluormetil)pirazina-2-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(ciclopropilmetoxi)pirazina-2-carboxamida,
- clorhidrato de la (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-tri-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-
- 10 oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-6-cloropiridazina-3-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-6-cloropiridazina-3-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 15 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridina-2-carboxílico,
- (S)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(ciclopropiletinil)picolinamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-
- 20 (difluormetoxi)picolinamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(fluormetoxi)picolinamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2,3,3-tetrafluorpropoxi)-picolinamida,
- 25 (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2,3,3,3-pentafluorpropoxi)-picolinamida,

- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2-difluoretoxi)picolinamida,
- (S)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(ciclopropilmetoxi)pirazina-2-carboxamida,
- 5 (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cloropirazina-2-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3,5-dicloropirazina-2-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4,5-
- 10 difluorfenil)-5-cianopicolinamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-clorofenil)-5-cloropicolinamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-clorofenil)-5-cianopicolinamida,
- 15 (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)fenil)-5-cloropicolinamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)fenil)-5-cianopicolinamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3-
- 20 (2,2,2-trifluoretoxi)-picolinamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)oxazol-4-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-2-etiloxazol-4-carboxamida,
- 25 (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-2-(clorometil)oxazol-4-carboxamida,

- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-2,5-dimetiloxazol-4-carboxamida,
- 5 (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-2-metil-5-(trifluormetil)oxazol-4-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-4-metilisoxazol-3-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-
- 10 isopropiloxazol-4-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 15 (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-4-cloro-1H-pirazol-5-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-4-
- 20 cloro-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-4-cloro-1-(2,2-difluoretil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- formiato de la (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-etiloxazol-4-carboxamida,
- 25 formiato de la (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-ciclopropil-oxazol-4-carboxamida,

- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-carboxílico,
(R)-N2-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-
fluorfenil)piridina-2,5-dicarboxamida,
- 5 N-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
acetamida,
N-(3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-
2,2-difluorciclopropano-carboxamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-1-
- 10 (trifluormetil)ciclopropano-carboxamida,
2,2,2-trifluoracetato de la (R)-N-(3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-
1,3-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-metilpropanamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-4-
cloro-1-etil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 15 (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-4-
cloro-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
formiato de la (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-
4-fluorfenil)-2-(fluormetil)-oxazol-4-carboxamida,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
- 20 amida del ácido furano-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-nitro-furano-2-carboxílico,
(E)-N-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-
fenil]-3-furan-2-il-acrilamida y
- 25 (R)-2-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-
fluorfenilcarbamoil)-5-cianopiridina 1-óxido,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, elegido entre el grupo formado por:

- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- 5 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-fluor-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3-cloro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
10 amida del ácido 3,5-difluor-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3-cloro-5-tri-fluormetil-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3-trifluormetil-piridina-2-carboxílico,
- 15 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3-cloro-5-fluor-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
20 amida del ácido piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3-fluor-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico,
- 25 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-cloro-pirimidina-2-carboxílico,

- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-cloro-3-metil-piridina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-(2,2,2-tri-fluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico,
5 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-cloro-3-fluor-piridina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-trifluormetil-pirimidina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
10 amida del ácido 5-trifluormetil-pirazina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-
fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico y
15 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-
fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la
fórmula I aquí descrita, elegido entre el grupo formado por:

- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
20 amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3-cloro-5-tri-fluormetil-piridina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3-cloro-5-fluor-piridina-2-carboxílico,
25 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico,

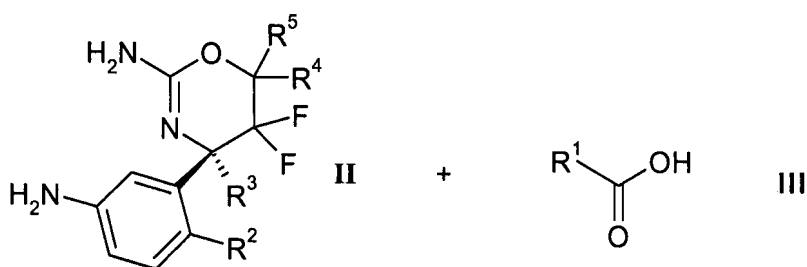
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico,

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-fluor-piridina-2-carboxílico,

- 5 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico y
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la
10 fórmula I aquí descrita, entre el grupo formado por: la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico y el clorhidrato de la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico.

- 15 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un proceso de síntesis de un compuesto de la fórmula I aquí descrita, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.



- 20 en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 tienen los significados aquí definidos.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita, cuando se obtiene por un proceso como el recién descrito.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso como inhibidor de la actividad de la BACE1 y/o
5 BACE2.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso como inhibidor de la actividad de la BACE1.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso como inhibidor de la actividad de la BACE2.

10 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso como inhibidor de la actividad de la BACE1 y BACE2.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso como sustancia terapéuticamente activa, destinada al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos,
15 caracterizados por niveles elevados de β -amiloide y/o oligómeros de β -amiloide y/o placas de β -amiloide y depósitos diversos, en especial de la enfermedad de Alzheimer.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la
20 fórmula I aquí descrita para el uso como sustancia terapéuticamente activa, destinada al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso como sustancia terapéuticamente activa, destinada al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes, en especial la diabetes de tipo 2.
25

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso como sustancia terapéuticamente activa, desti-

nada al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la trombosis arterial, las enfermedades autoinmunes/inflamatorias, el cáncer, por ejemplo el cáncer de mama, las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo el infarto de miocardio y la apoplejía, la dermatomiositis, el síndrome de
5 Down, las enfermedades gastrointestinales, el glioblastoma multiforme, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Huntington, la miositis de cuerpos de inclusión (IBM), las reacciones inflamatorias, el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Kostmann, el lupus eritematoso, la miofascitis macrofágica, la artritis idiopática juvenil, la artritis granulomatosa, el melanoma maligno, el mieloma múltiple, la
10 artritis reumatoide, el síndrome de Sjogren, la ataxia espinocerebelar 1, la ataxia espinocerebelar 7, la enfermedad de Whipple o la enfermedad de Wilson.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I aquí descrita y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una sustancia auxiliar farmacéuticamente
15 aceptable.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al uso de inhibir la actividad de la BACE1 y/o BACE2.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al uso de inhibir la actividad de la BACE1.
20

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al uso de inhibir la actividad de la BACE2.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al uso de inhibir la actividad de la BACE1 y BACE2.
25

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos, caracterizados por niveles elevados de β -amiloide y/o oligómeros de β -amiloide y/o placas de β -amiloide y depósitos diversos, en especial de la enfermedad de Alzheimer.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer.

10 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes, en especial de la diabetes de tipo 2.

15 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso de inhibir la actividad de la BACE1 y/o BACE2.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso de inhibir la actividad de la BACE1.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso de inhibir la actividad de la BACE2.

20 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso de inhibir la actividad de la BACE1 y BACE2.

25 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso de tratar terapéutica y/o profilácticamente enfermedades y trastornos, caracterizados por niveles elevados de β -amiloide y/o oligómeros de β -amiloide y/o placas de β -amiloide y depósitos diversos, en especial de la enfermedad de Alzheimer.

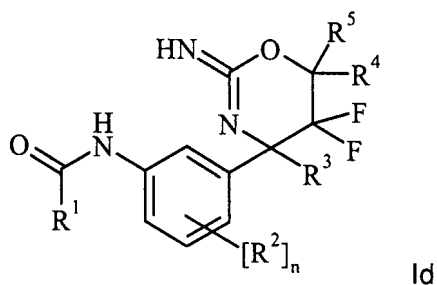
Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso de tratar terapéutica y/o profilácticamente la enfermedad de Alzheimer.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso de tratar terapéutica y/o profilácticamente la diabetes, en especial la diabetes de tipo 2.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un método de uso para inhibir la actividad de la BACE1 y/o BACE2, en especial para tratar terapéutica y/o profilácticamente enfermedades y trastornos, caracterizados por niveles elevados de β -amiloide y/o oligómeros de β -amiloide y/o placas de β -amiloide y depósitos diversos, la enfermedad de Alzheimer, la diabetes o la diabetes de tipo 2, dicho método consiste en administrar un compuesto de la fórmula I aquí descrita a un ser humano o a un animal.

La invención incluye además a todos los isómeros ópticos, es decir, los diastereoisómeros, mezclas de diastereómeros, mezclas racémicas, todos los enantiómeros y/o tautómeros correspondientes así como sus solvatos.

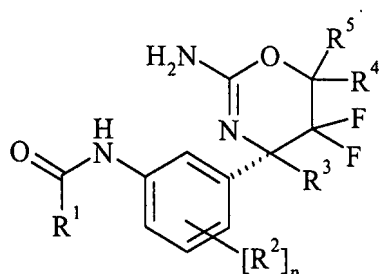
Los expertos reconocerán fácilmente que los compuestos de la fórmula I pueden existir en formas tautómeras, p.ej. en la siguiente forma tautómera:



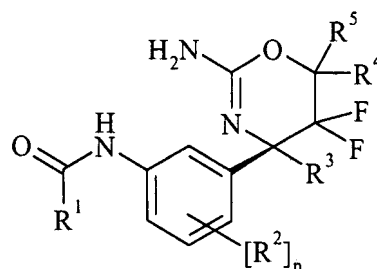
Todas las formas tautómeras están contempladas dentro de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden adoptar las formas de racematos, mezclas racémi-

cas, enantiómeros individuales, mezclas de diastereómeros y diastereómeros individuales. Los centros asimétricos adicionales podrán estar presentes en función de la naturaleza de los diversos sustituyentes de la molécula. Cada centro asimétrico dará lugar con independencia a dos isómeros ópticos y se da por supuesto que todos los isómeros ópticos y diastereómeros posibles de las mezclas y también los compuestos puros o parcialmente purificados están incluidos dentro de esta invención. La presente invención abarca todas las formas isómeras de estos compuestos. La síntesis independiente de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas pueden lograrse por métodos ya conocidos de la técnica, mediante la oportuna adaptación de la metodología aquí descrita. Su estereoquímica absoluta puede determinarse por cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o de los compuestos intermedios cristalinos, que se derivatizan, si fuera necesario, con un reactivo que posea un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos podrán separarse de modo que se aislen los enantiómeros individuales. La separación puede efectuarse por métodos bien conocidos de la técnica, por ejemplo la condensación de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla de diastereómeros y la posterior separación de los diastereómeros individuales por métodos estándar, por ejemplo la cristalización fraccionada o la cromatografía. Los ejemplos preferidos de isómeros de un compuesto de la fórmula I son un compuesto de la fórmula Ib o un compuesto de la fórmula Ic, en las que los restos tienen los significados descritos en una cualquiera de las formas de ejecución. Es preferido un compuesto de la fórmula Ic.



Ib



Ic

En las formas de ejecución, en las que se proporcionan enantiómeros ópticamente puros, el enantiómero ópticamente puro significa que el compuesto contiene > 90 % en peso del isómero deseado, con preferencia > 95 % en peso del isómero deseado, o con mayor preferencia > 99 % en peso del isómero deseado, dicho porcentaje en peso se refiere al peso total del o de los isómeros del compuesto. Los compuestos quiralmente puros o quiralmente enriquecidos pueden obtenerse por síntesis quiralmente selectiva o por separación de los enantiómeros. La separación de los enantiómeros puede efectuarse en el producto final o como alternativa en un compuesto intermedio apropiado.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a los esquemas siguientes. El material de partida es un producto comercial o un compuesto que puede obtenerse con arreglo a métodos ya conocidos. Todos los restos y variables definidos previamente continuarán teniendo los significados definidos previamente, a menos que se indique otra cosa.

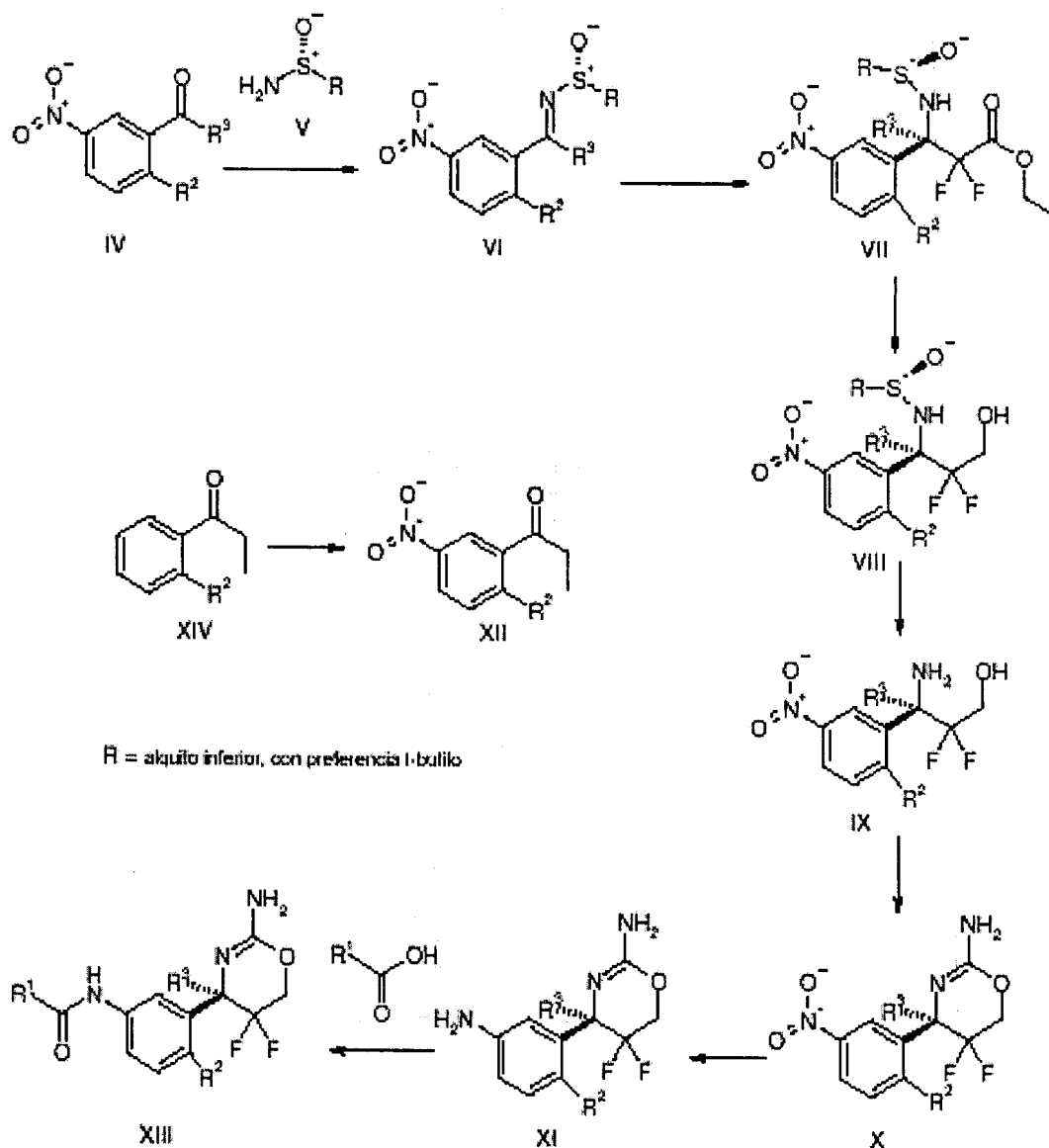
Las sulfinil-iminas de la fórmula general VI pueden obtenerse por un método similar al de T.P. Tang & J.A. Ellman, J. Org. Chem. 64, 12, 1999, por condensación de una aril-cetona IV con una sulfonamida V, p.ej. una alquil-sulfinamida, con preferencia especial la (R)-(+)-tert-butil-sulfinamida, en presencia de un ácido de Lewis p.ej. un alcóxido de titanio (IV), con mayor preferencia el etóxido de titanio (IV), en un disolvente de tipo éter, p.ej. el éter de dietilo o con mayor preferencia el THF.

La conversión de la sulfinil-imina VI en el éster de sulfinamida VII progresa de forma estereoselectiva con respecto al grupo director quiral, tal como han descrito Tang & Ellman. La sulfinil-imina VI puede hacerse reaccionar en una reacción de Reformatsky con un enolato de cinc generado p.ej. a partir de un bromodifluoracetato de alquilo, con preferencia del bromodifluoracetato de etilo, cinc en polvo activado, a temperatura ambiente o elevada, con preferencia entre 23 y 60°C, en un disolvente de tipo éter, p.ej. el éter de dietilo o con mayor preferencia el THF.

El alcohol VIII puede obtenerse por reducción del éster etílico VII con un hidruro alcalino, con preferencia el borhidruro de litio o el hidruro de litio y aluminio, en un disolvente de tipo éter, p.ej. el éter de dietilo o con mayor preferencia el THF.

La hidrólisis del grupo director quiral del sulfinamida-alcohol VIII para obtener el aminoalcohol IX puede llevarse a cabo con un ácido inorgánico, p.ej. el ácido sulfúrico o con preferencia ácido clorhídrico, en un disolvente de tipo éter, p.ej. el éter de dietilo, el THF o con mayor preferencia el 1,4-dioxano.

Las difluor-aminooxazinas X pueden obtenerse por reacción del aminoalcohol IX con bromuro de cianógeno en un disolvente de tipo alcohol, con preferencia el etanol.

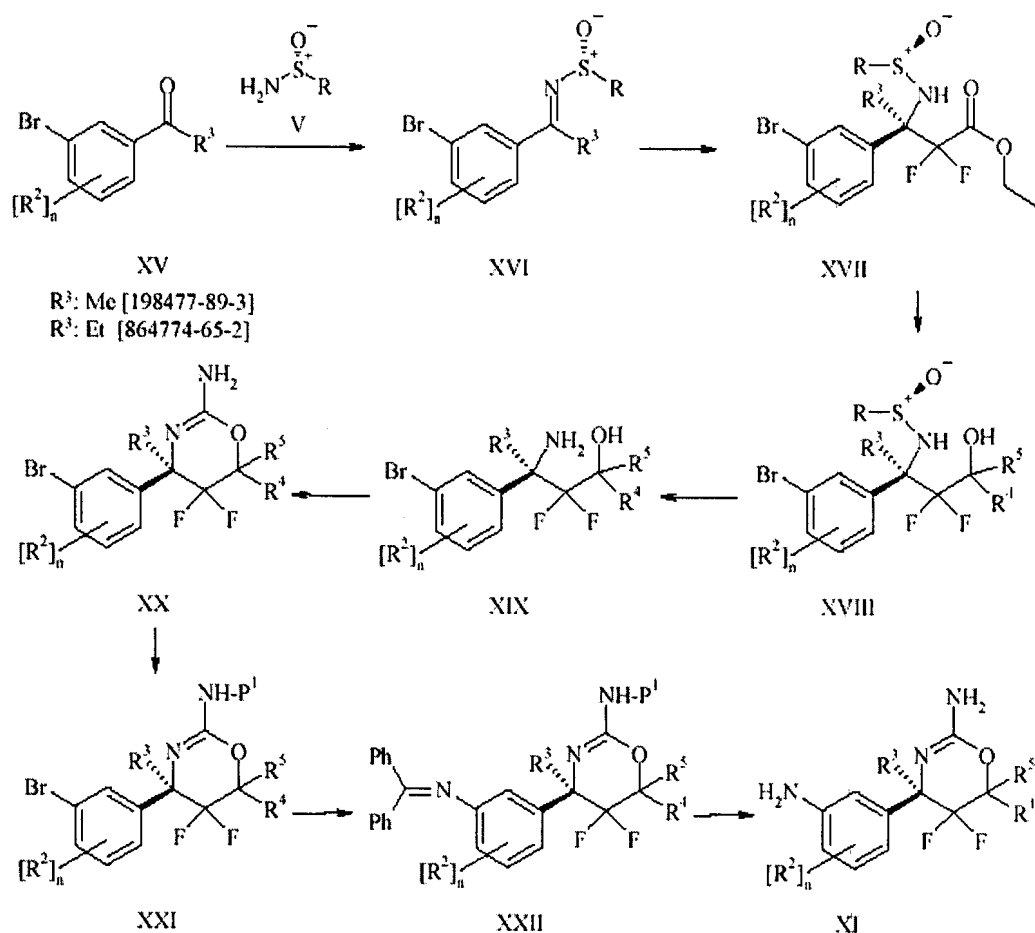


Esquema 1: síntesis del compuesto XIII

La reducción del grupo nitro de la aminooxazina X para formar la anilina XI puede realizarse por hidrogenación empleando catalizadores del tipo Pd/C en disolventes próticos, por ejemplo alcoholes, con preferencia el etanol o metanol.

La condensación selectiva de la anilina XI con un ácido a carboxílico para formar la amida XIII puede realizarse con el cloruro de 4-(4,6-

Otro procedimiento típico de obtención de los compuestos de la fórmula I se describe en el esquema 3.



P¹: p. ej. Tr, MMTTr, DMTr, TMTTr

Esquema 3: síntesis del compuesto intermedio XI

Las sulfinil-iminas de la fórmula general XVI pueden obtenerse de modo similar a la descripción recién mencionada para la obtención de las sulfinil-iminas de la fórmula general VI.

La conversión de la sulfinil-imina XVI en el éster de sulfonamida XVII se realiza de modo similar al descrito previamente para la obtención del éster de sulfonamida VII.

El alcohol de la fórmula general XIX, en la que R⁴ y R⁵ son hidrógeno, puede obtenerse también del modo antes descrito para el alcohol VIII. Los alcoho-

les de la fórmula general XVIII, en la que R^4 y R^5 son alquilo C_{1-7} , pueden obtenerse por reacción del éster de sulfinamida XVII con un exceso de un reactivo organometálico que lleve los correspondientes grupos alquilo C_{1-7} , por ejemplo un compuesto (alquil C_{1-7})-litio o haluro de (alquil C_{1-7})-magnesio, en disolventes etéreos, por ejemplo el éter de dietilo o el THF, a una temperatura entre -78°C y temperatura ambiente.

La hidrólisis del grupo director quiral de los sulfinamida-alcoholes de la fórmula general XVIII se realiza de manera similar a la descrita anteriormente para el sulfinamida-éster VIII, formándose ahora el aminoalcohol XIX.

10 Las aminooxazinas de la fórmula general XX pueden obtenerse de nuevo del modo antes descrito por reacción del aminoalcohol XIX con bromuro de cianógeno en un disolvente de tipo alcohol, con preferencia en etanol.

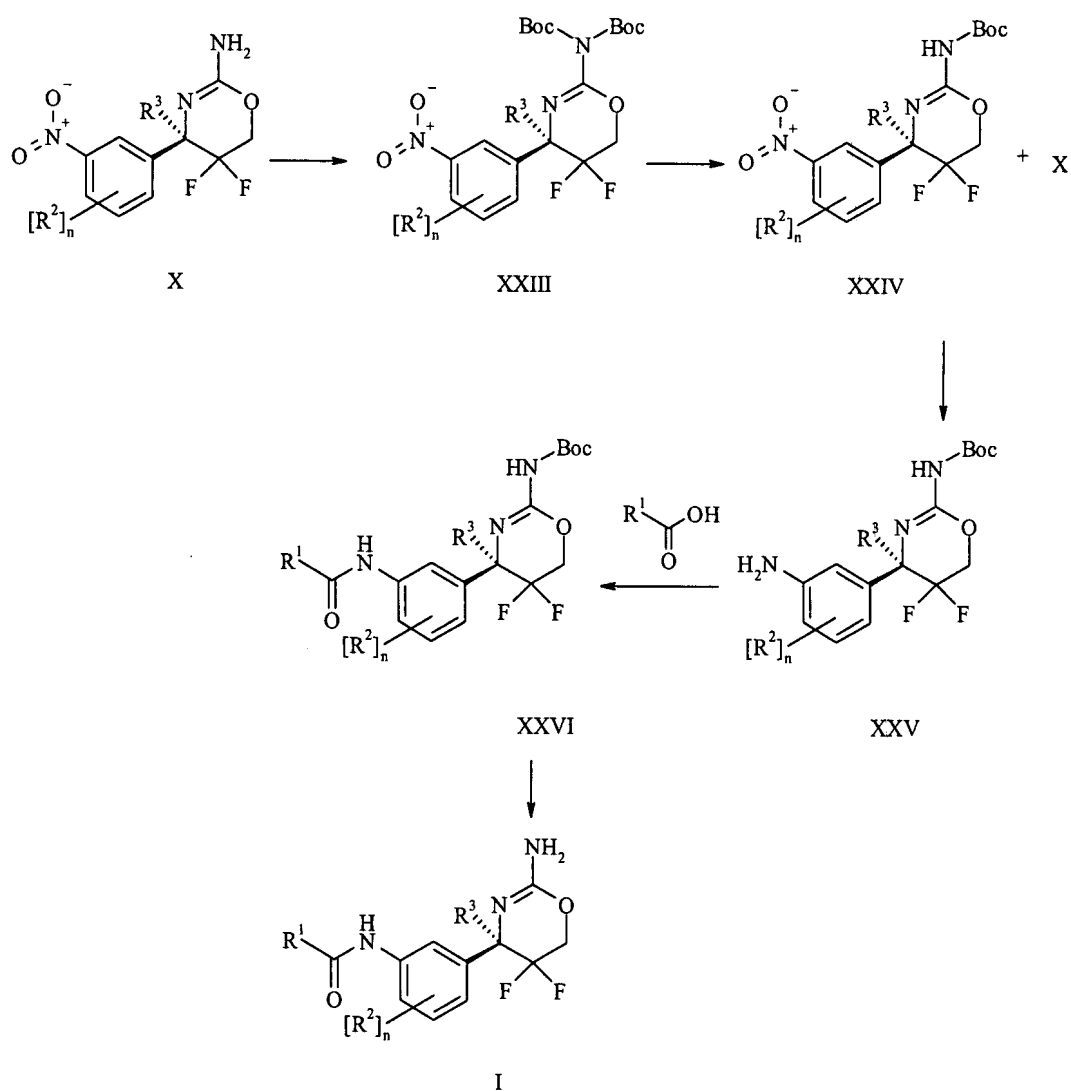
La protección del grupo amino de los compuestos de la fórmula general XX para producir los bromuros de arilo de la fórmula general XXI puede realizarse 15 con cloruros de triarilmetilo, por ejemplo el cloruro de trifenilmetilo (Tr-Cl), el cloruro de p-metoxifenildifenilmetilo (MMTr-Cl), el cloruro de di(p-metoxifenil)fenilmetilo (DMTr-Cl) o el cloruro de tri(p-metoxifenil)metilo (TMTr-Cl), con preferencia el DMTr-Cl, en medio básico, p.ej. en presencia de una amina, por ejemplo la trietilamina o la diisopropiletilamina, en un disolvente clorado, por ejemplo el dicloro- 20 metano o el cloroformo, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.

Los bromuros de arilo de la fórmula general XXI pueden hacerse reaccionar con equivalentes de amoníaco, por ejemplo la benzofenona-imina, en presencia de un catalizador de metal de transición apropiado, por ejemplo el bis(dibencilideno-acetona)paladio (0) $((\text{dba})_2\text{Pd})$ o el tris(dibencilideno-acetona)dipaladio (0) $((\text{dba})_3\text{Pd}_2)$, y un ligando apropiado, por ejemplo el rac-2,2'- 25 bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (rac-BINAP), el 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-bifenilo (X-PHOS) o el 2-di-tert-butilfosfino-2',4',6'-tri-isopropilbifenilo (t-

Bu X-phos), en presencia de una base, por ejemplo el tert-butoxido sódico, fosfato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente apropiado, por ejemplo tolueno o 1,4-dioxano, en atmósfera inerte, por ejemplo de nitrógeno o de argón, a una temperatura entre 80 y 110°C, formándose los compuestos de la fórmula general
5 XXII.

Como alternativa, por reacción de los bromuros de arilo de la fórmula general XXI con hexametildisilazida de litio en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado y un ligando apropiado, por ejemplo el mencionado antes, con arreglo al método descrito por ejemplo por J.F. Hartwing y col. en Organic
10 Letters 3(17), 2729-32, 2001, puede obtenerse una amina de la fórmula general XI.

La desprotección de los dos grupos amino de los compuestos de la fórmula general XXII puede realizarse por un procedimiento en un solo reactor, haciendo reaccionar en primer lugar estos compuestos con un ácido orgánico fuerte, por
15 ejemplo el ácido trifluoracético, en disolventes clorados, por ejemplo el diclorometano o el cloroformo, en condiciones anhidras, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente para eliminar el grupo P¹, después añadiendo agua para eliminar la benzofenona-imina y haciendo reaccionar el producto resultante a temperatura ambiente para producir las diaminas de la fórmula general XI, que
20 pueden transformarse en los compuestos de la fórmula general I del modo descrito antes.



Esquema 4: síntesis de compuestos de la fórmula I, en la que R^4 , $\text{R}^5 = \text{H}$

La protección de los grupos amino de los compuestos de la fórmula general X para producir los derivados nitro-arilo de la fórmula general XXIII, en la que

5 R^2 tiene el significado de hidrógeno, flúor, cloro o alquilo inferior, puede llevarse a cabo con dicarbonato de di-tert-butilo en medio básico, p.ej. en presencia de una amina, por ejemplo la trietilamina o la diisopropiletilamina, en un disolvente, por ejemplo el tetrahidrofurano, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente y en presencia de la 4-dimetilamino-piridina como catalizador.

La eliminación selectiva de uno de los grupos tert-butoxi carbonilo de los compuestos de la fórmula general XXIII puede realizarse por reacción con un ácido, por ejemplo con ácido trifluoracético, formándose los compuestos de la fórmula general XXIV junto con pequeñas cantidades de los compuestos de la
5 fórmula general X.

La reducción del grupo nitro de la aminooxazina XXIV para generar la anilina XXV puede realizarse por hidrogenación empleando un catalizador del tipo Pd/C, en disolventes próticos, por ejemplo alcoholes, con preferencia etanol o metanol.

10 La condensación de la anilina XXV y con un ácido carboxílico para formar las amidas de la fórmula general XXVI puede efectuarse en un disolvente de tipo metanol, con el cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metil-morfolinio hidratado (DMTMM) o con otros agentes de condensación, por ejemplo el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o el hexa-
15 fluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), en presencia de una amina, por ejemplo la trietilamina o la diisopropiletilamina, en un disolvente, por ejemplo el acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.

La eliminación del grupo protector tert-butoxi-carbonilo de los compuestos
20 de la fórmula general XXVI para formar los compuestos de la fórmula general I puede efectuarse por reacción con un ácido, por ejemplo con ácido trifluoracético, en disolventes inertes, por ejemplo el diclorometano, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.

Las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables resultantes de
25 la reacción con ácidos pueden obtenerse por métodos estándar, que los expertos ya conocen, p.ej. disolviendo el compuesto de la fórmula I en un disolvente apropiado, p.ej. dioxano o THF y añadiendo la cantidad adecuada del ácido en cues-

tión. Normalmente los productos se aíslan por filtración o por cromatografía. La conversión de un compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable por reacción con una base puede efectuarse por tratamiento de tal compuesto con una base de este tipo. Un método posible de formación de una sal de este tipo consiste p.ej. en la adición de $1/n$ equivalentes de una sal básica, p.ej. $M(OH)_n$, en la que M = catión metálico o amónico y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente apropiado (p.ej. etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y en la eliminación del disolvente por evaporación o liofilización.

10 En el supuesto de que su obtención no se describa en los ejemplos, los compuestos de la fórmula I así como todos los compuestos intermedios pueden obtenerse por métodos similares o por los métodos aquí descritos. Los materiales de partida son productos comerciales, compuestos ya conocidos de la técnica o compuestos que pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica o
15 similares a ellos.

Se apreciará que los compuestos de la fórmula general I de esta invención pueden derivatizarse en los grupos funcionales para obtener derivados que sean capaces de convertirse de nuevo "in vivo" en los compuestos originales.

Ensayos farmacológicos

20 Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha constatado que los compuestos de la presente invención pueden producir la inhibición de la actividad de la BACE1 y/o BACE2. Se investigan los compuestos con arreglo al ensayo que se describe a continuación.

25 Ensayo de reducción del nivel del A β celular

Para evaluar la potencia de los compuestos en un ensayo celular se emplean las células HEK293 humanas, que se han transfectado de modo estable

con un vector que expresa un cDNA del gen APP wt humano (APP695). Se siembran las células en placas de microvaloración de 96 hoyos en un medio de cultivo celular (Iscove, más 10% (v/v) suero fetal bovino, glutamina, penicilina/estreptomicina) hasta una confluencia aprox. del 80% y se añaden los compuestos en una concentración 10x en un 1/10 del volumen de medio sin FCS, que contiene un 8% de DMSO (la concentración final de DMSO se mantiene en el 0,8% v/v). Después de 18-20 h de incubación a 37°C y un 5% de CO₂ en un incubador humidificado se recoge el líquido sobrenadante del cultivo para determinar las concentraciones de A β 40. Se recubren las placas ELISA de 96 hoyos (p.ej., Nunc MaxiSorb) con anticuerpo monoclonal que reconoce específicamente el extremo terminal C del A β 40 (Brockhaus y col., NeuroReport 9, 1481-1486, 1998). Después del bloqueo de los sitios de fijación no específica p.ej. con un 1 % de BSA y del lavado, se añaden los líquidos sobrenadantes de los cultivos en las diluciones apropiadas junto con el anticuerpo de detección del A β 40 conjugado con peroxidasa de rábano rusticano (p.ej. el anticuerpo 4G8, Senetek, Maryland Heights, MO) y se incuban durante 5-7 h. A continuación se lavan a fondo los hoyos de la placa de microvaloración con solución salina tamponada con Tris, que contiene un 0,05% de Tween 20 y se revela el ensayo con tetrametilbencidina/H₂O₂ en tampón ácido cítrico. Después de interrumpir la reacción con un volumen de H₂SO₄ 1 N se mide la mezcla reaccionante en un lector ELISA en una longitud de onda de 450 nm. Se calculan las concentraciones de A β en los líquidos sobrenadantes de cultivo a partir de la curva estándar obtenida con cantidades conocidas del péptido A β puro.

25 Ensayo de la inhibición de la BACE midiendo la descomposición de la TMEM27 celular

Este ensayo se basa en el principio de la inhibición de la descomposición de la TMEM27 humana por acción de la BACE2 celular endógena en la línea celu-

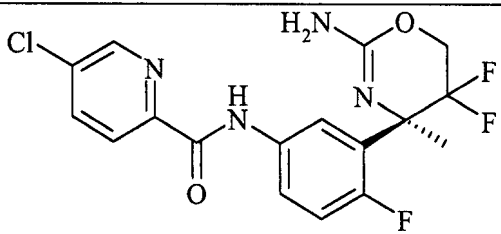
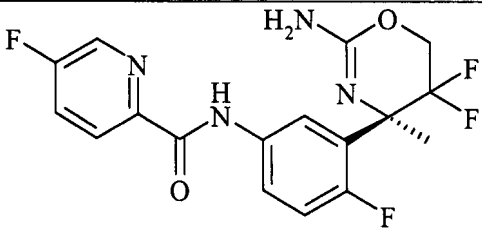
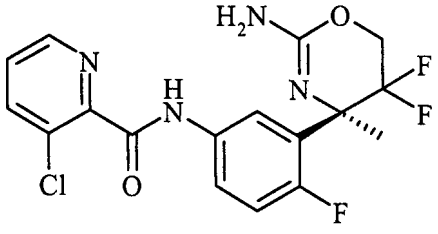
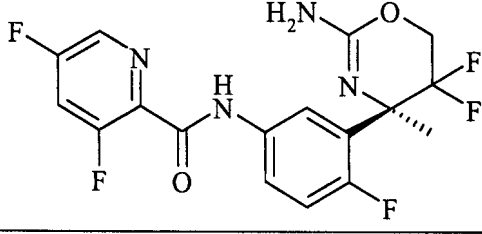
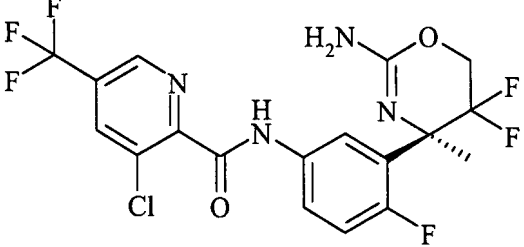
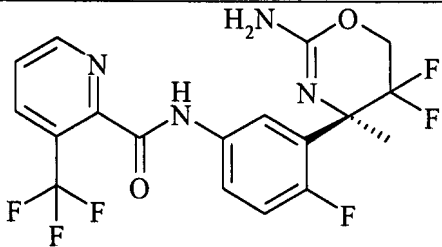
lar murina Ins1e y la transferencia de la superficie celular al medio de cultivo con la detección posterior mediante un ensayo ELISA. La inhibición de la BACE2 impide la descomposición y la transferencia de manera dependiente de la dosis.

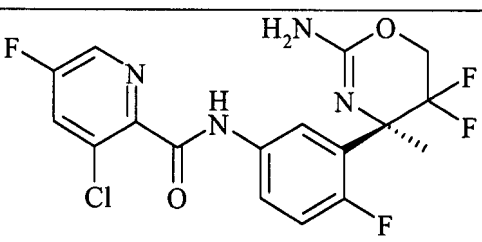
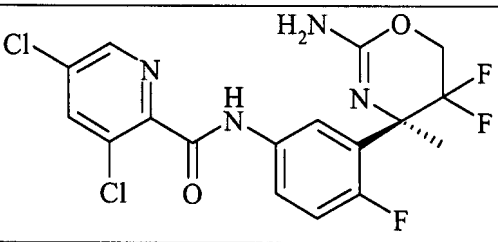
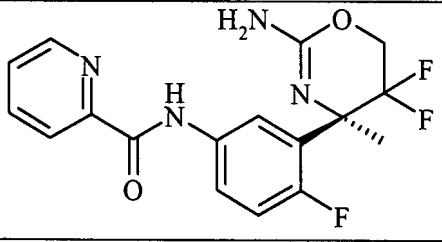
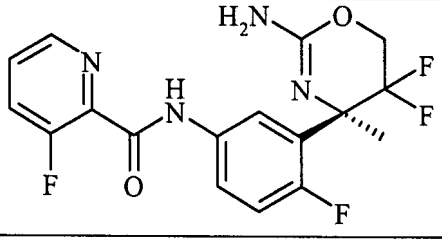
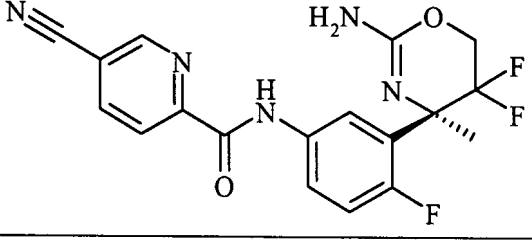
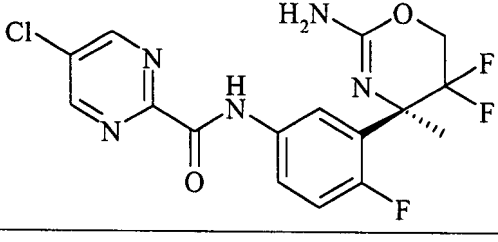
La línea celular estable "INS-TMEM27" representa una línea celular derivada de la INS1e con expresión inducible (empleando el sistema TetOn) de la hTMEM27 de longitud completa de modo dependiente de la doxiciclina. Se cultivan las células a lo largo del ensayo en medio RPMI1640 + Glutamax (Invitrogen) penicilina/estreptomicina, 10% de suero fetal bovino, 100 mM piruvato, 5 mM beta-mercaptoetanol, 100 microgramos/ml de G418 y 100 microgramos/ml de higromicina, dicho cultivo adherente se efectúa a 37°C en un incubador estándar de cultivos celulares con CO₂.

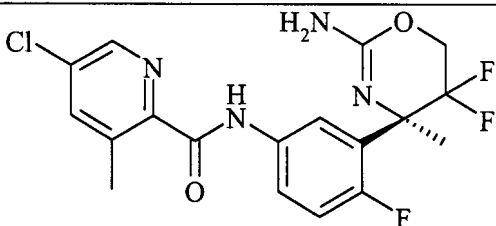
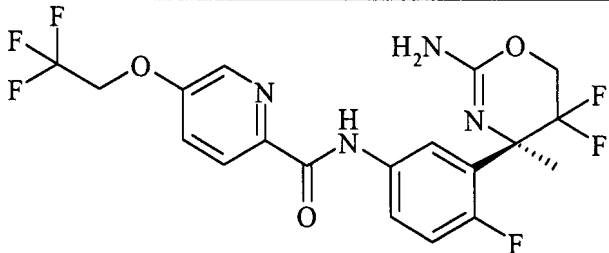
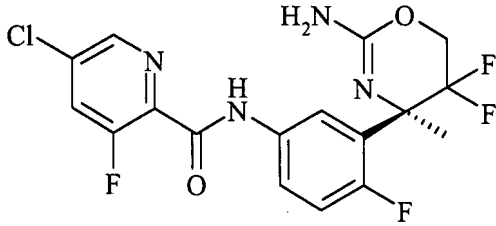
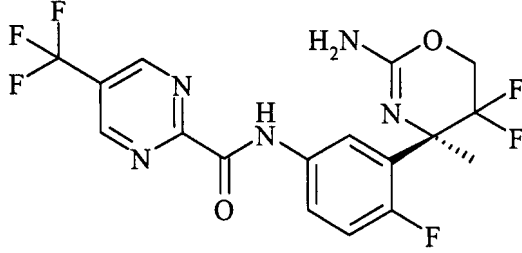
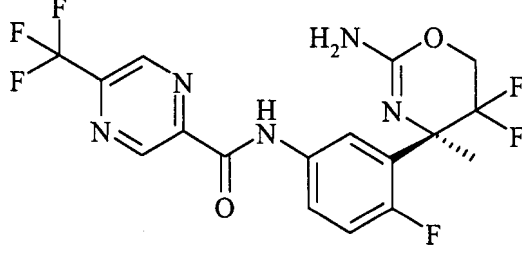
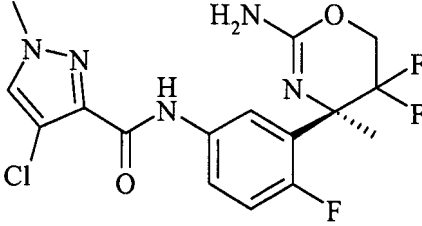
Se siembran las células INS-TMEM27 en placas de 96 hoyos. Después de 2 días de cultivo se añade el inhibidor de la BACE2 en el intervalo de concentraciones requerido por el ensayo y después de dos horas más se añade la doxiciclina hasta una concentración final de 500 ng/ml. Se incuban las células durante 46 horas más y se recoge el líquido sobrenadante para detectar las TMEM27 transferidas.

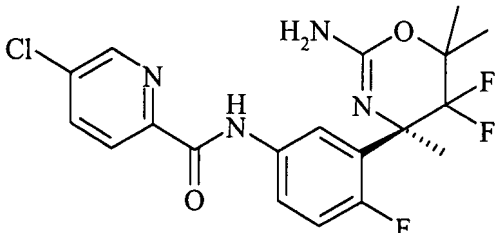
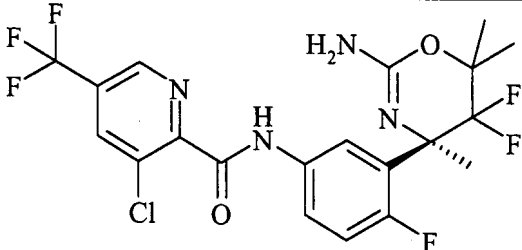
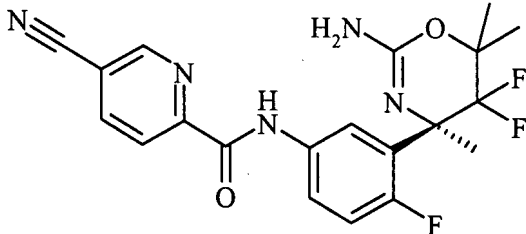
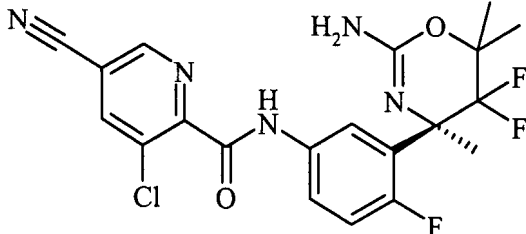
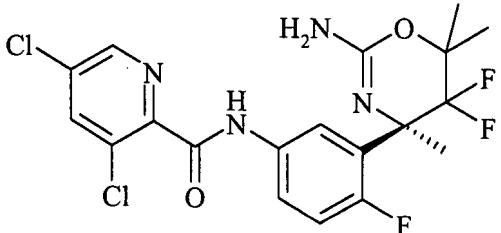
Se efectúa en ensayo ELISA (empleando un par de anticuerpos murinos anti-TMEM27 humana, dirigidos contra el dominio extracelular de la TMEM27) para detectar la TMEM27 en el medio de cultivo. Se calcula la EC₅₀ de la inhibición de la BACE2 con una lectura ELISA de cada concentración del inhibidor con un programa informático estándar de ajuste de curvas, por ejemplo el XLFit de las hojas de cálculo extensibles de Excel.

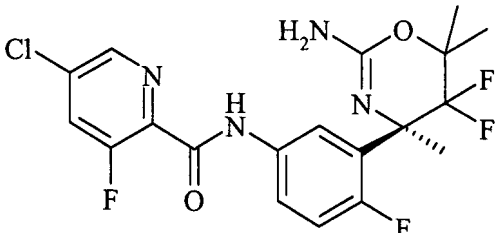
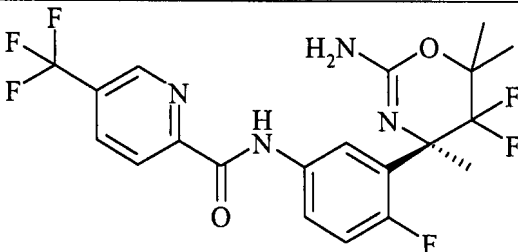
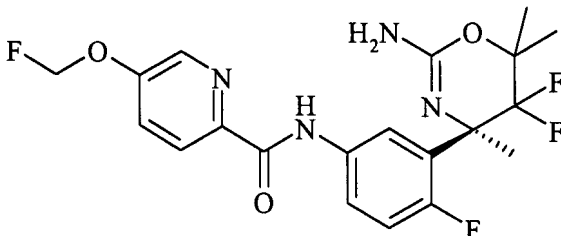
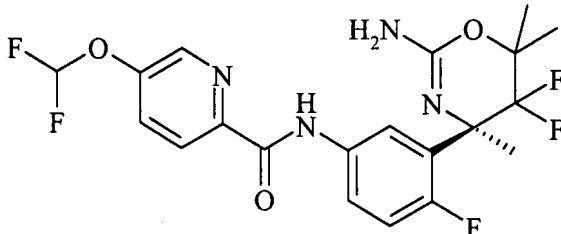
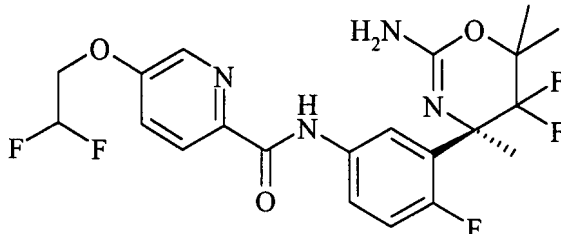
Ej.	Estructura	BACE1 act. cel. Aβ40 IC ₅₀ [μM]	BACE2 act. cel. IC ₅₀ [μM]
-----	------------	---	---

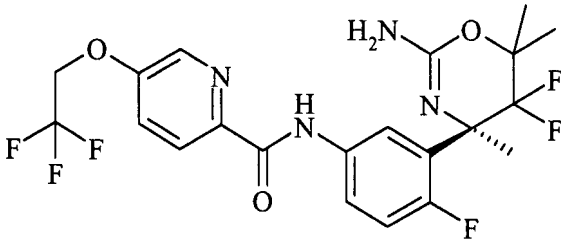
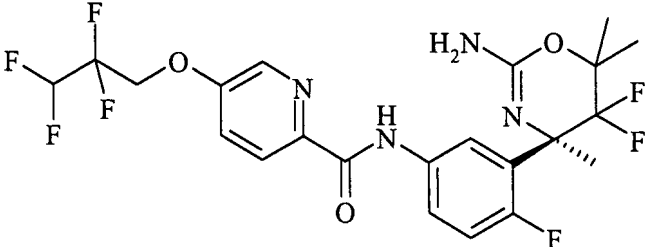
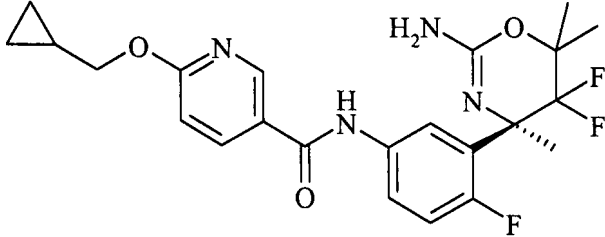
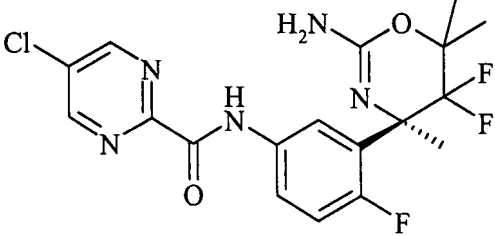
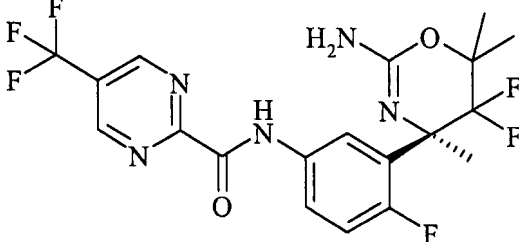
Ej.	Estructura	BACE1 act. cel. AB40 IC ₅₀ [μM]	BACE2 act. cel. IC ₅₀ [μM]
1		0,010	0,035
2		0,013	0,056
3		0,087	0,052
4		0,031	0,026
5		0,043	0,015
6		0,180	0,330

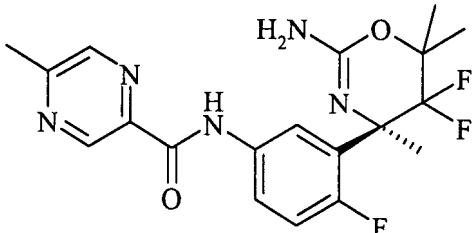
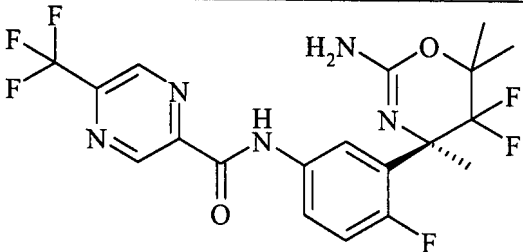
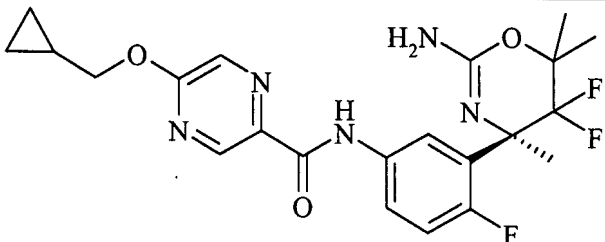
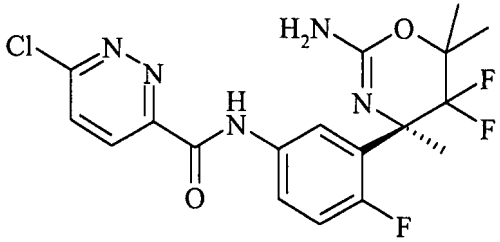
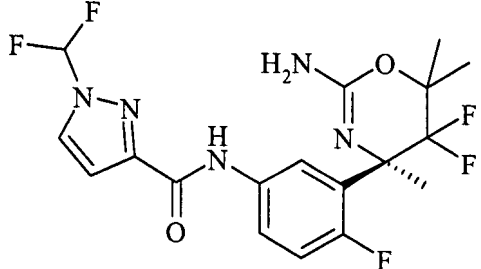
Ej.	Estructura	BACE1 act. cel. Aβ40 IC ₅₀ [μM]	BACE2 act. cel. IC ₅₀ [μM]
7		0,041	0,049
8		0,015	0,071
9		0,180	0,082
10		0,087	0,052
11		0,018	0,074
12		0,023	0,069

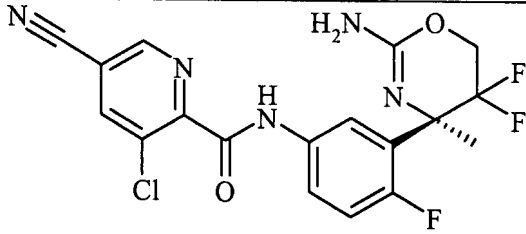
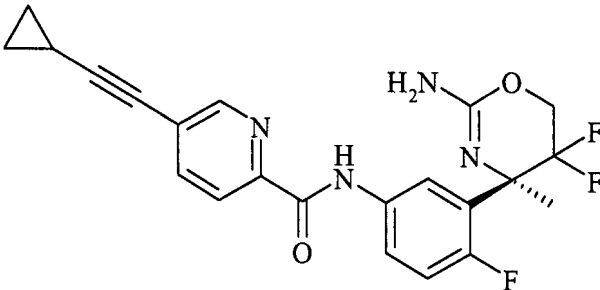
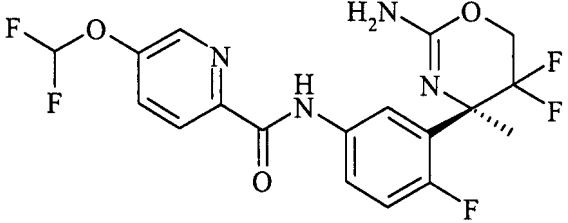
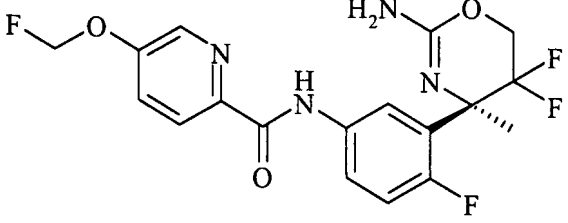
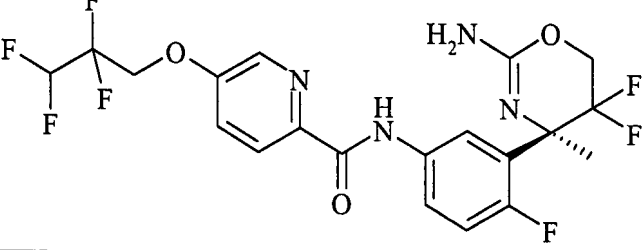
Ej.	Estructura	BACE1 act. cel. A340 IC ₅₀ [μM]	BACE2 act. cel. IC ₅₀ [μM]
13		0,008	0,024
14		0,290	19,220
15		0,009	0,052
16		0,091	1,540
17		0,086	1,220
18		0,061	0,015

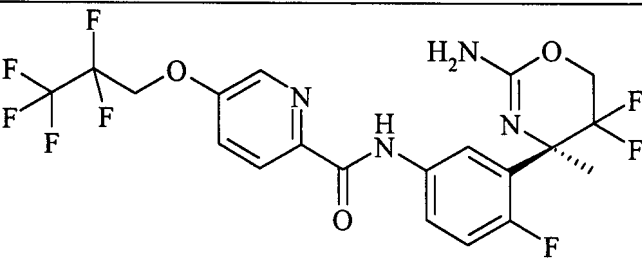
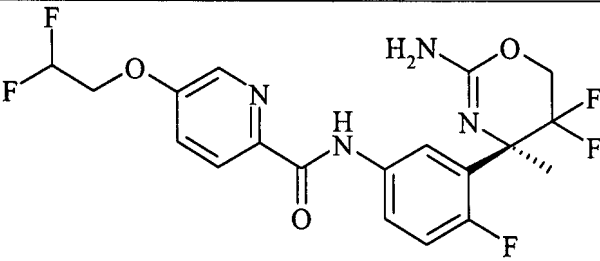
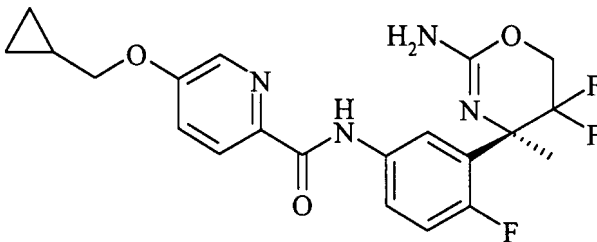
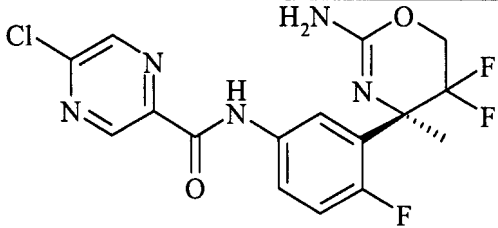
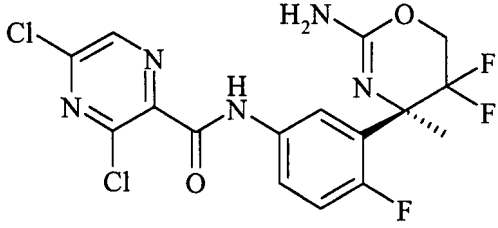
Ej.	Estructura	BACE1 act. cel. Aβ40 IC ₅₀ [μM]	BACE2 act. cel. IC ₅₀ [μM]
19		0,070	0,120
20		0,050	1,270
21		0,007	0,210
22		0,007	0,175
23		0,011	0,066

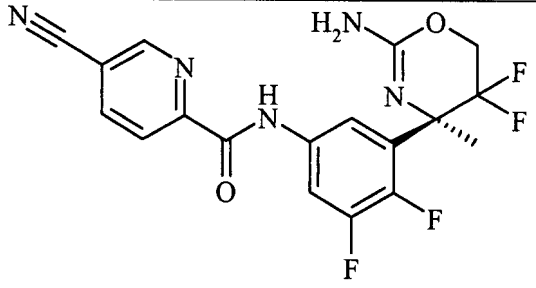
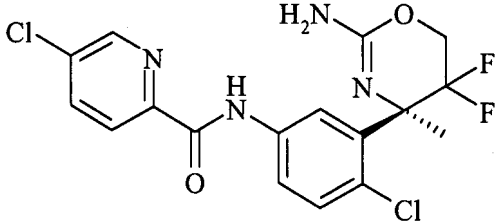
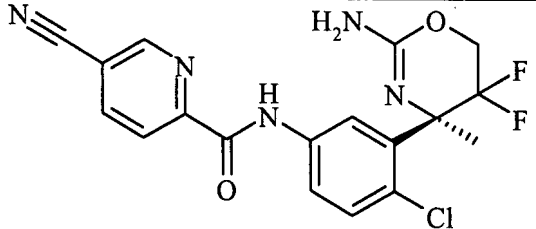
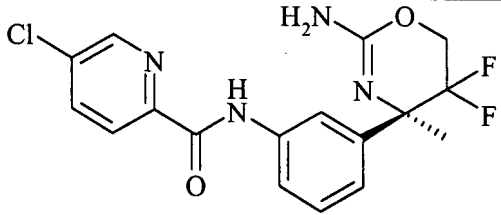
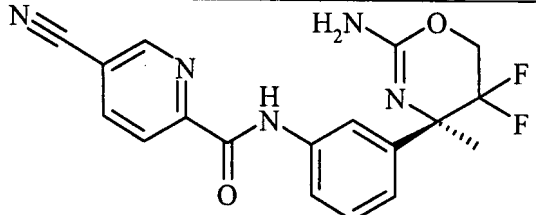
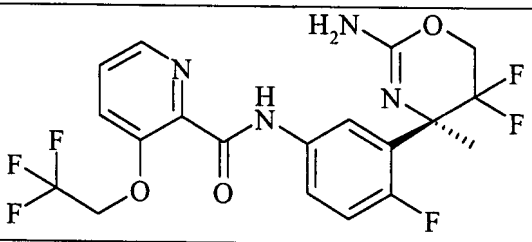
Ej.	Estructura	BACE1 act. cel. Aβ40 IC ₅₀ [μM]	BACE2 act. cel. IC ₅₀ [μM]
24		0,012	0,070
25		0,025	2,253
26		0,030	0,761
27		0,047	5,354
28		0,200	

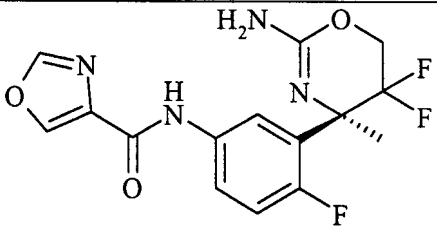
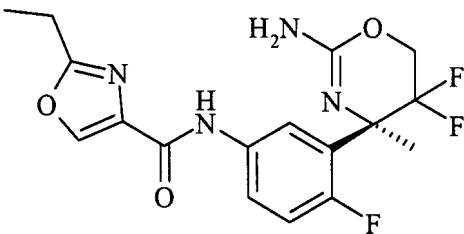
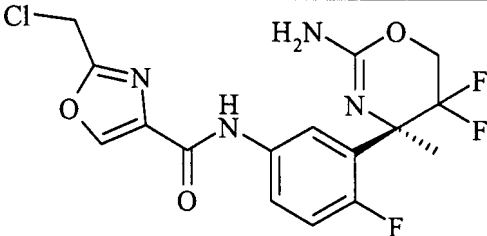
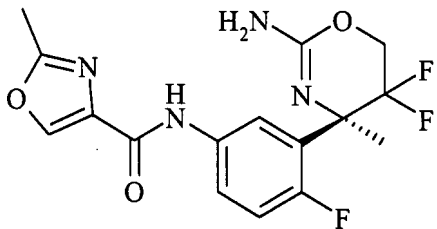
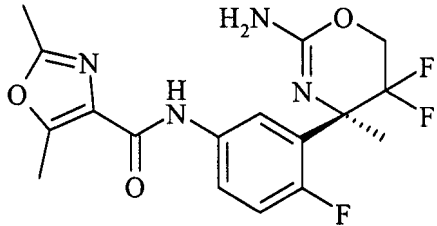
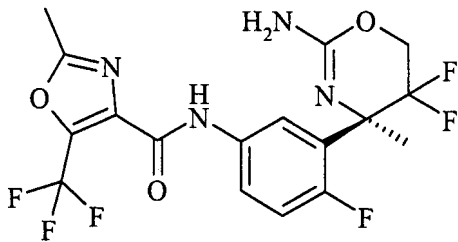
Ej.	Estructura	BACE1 act. cel. Aβ40 IC ₅₀ [μM]	BACE2 act. cel. IC ₅₀ [μM]
29		0,140	44,290
30		0,230	
31		2,810	
32		0,016	0,020
33		0,029	2,610

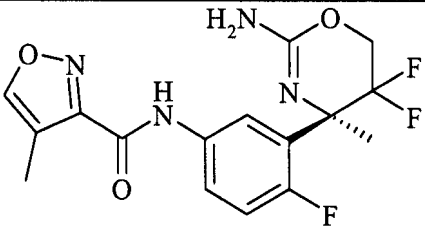
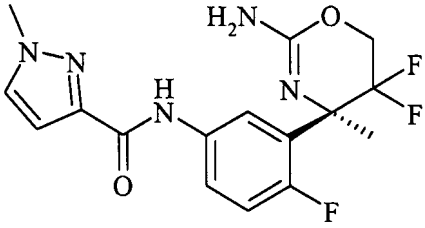
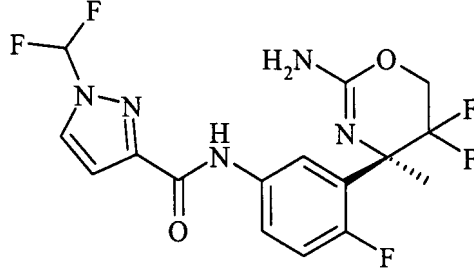
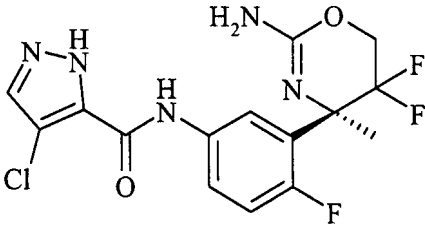
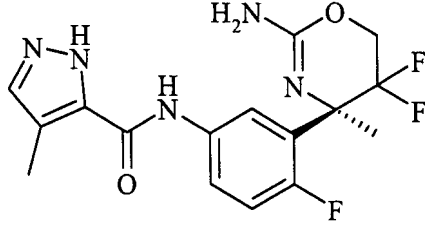
Ej.	Estructura	BACE1 act. cel. Aβ40 IC ₅₀ [μM]	BACE2 act. cel. IC ₅₀ [μM]
34		0,043	3,576
35		0,040	4,750
36		2,460	
37		0,710	50,73
38		0,006	

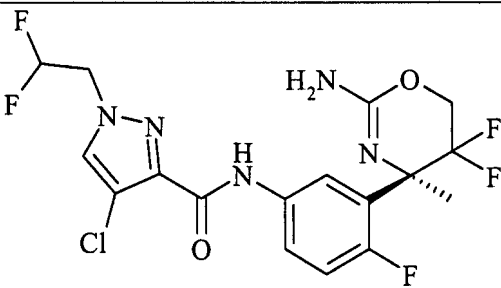
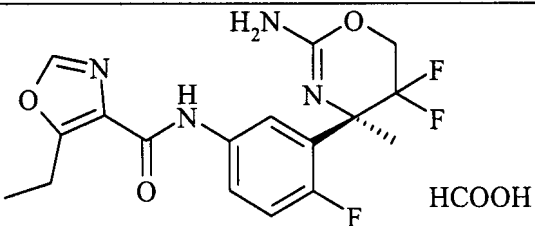
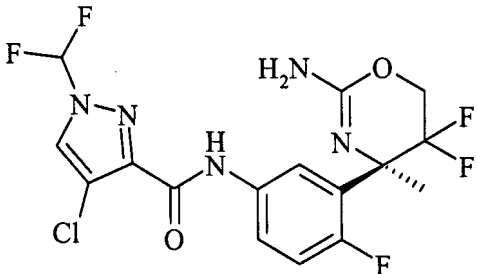
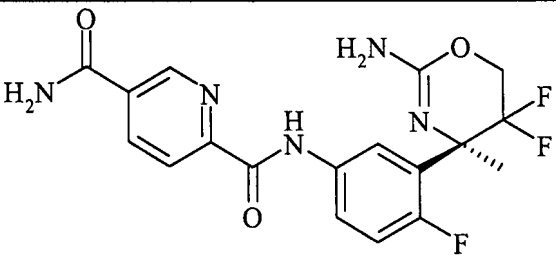
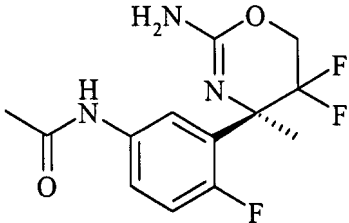
Ej.	Estructura	BACE1 act. cel. Aβ40 IC ₅₀ [μM]	BACE2 act. cel. IC ₅₀ [μM]
39		0,028	0,224
40		0,460	
41		0,011	0,855
42		0,029	0,300
43		0,100	

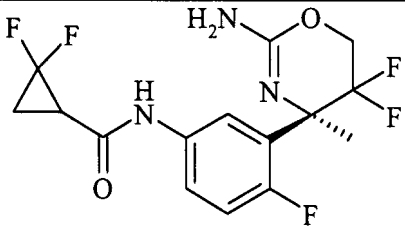
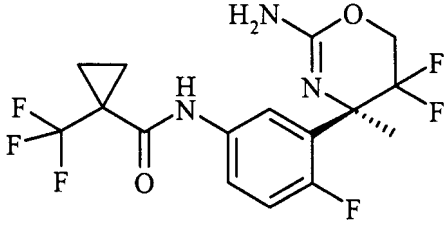
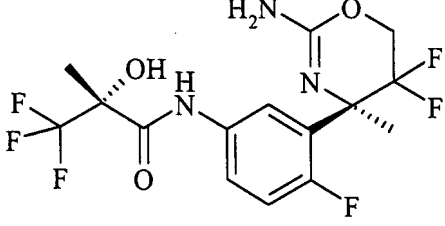
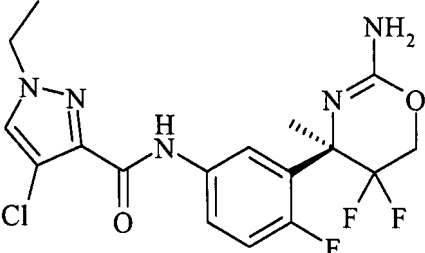
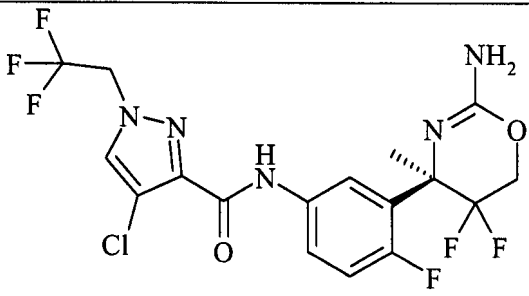
Ej.	Estructura	BACE1 act. cel. AR40 IC ₅₀ [μM]	BACE2 act. cel. IC ₅₀ [μM]
44		0,290	14,505
45		0,400	25,719
46		0,070	
47		0,520	34,878
48		1,130	6,744

Ej.	Estructura	BACE1 act. cel. Aβ40 IC ₅₀ [μM]	BACE2 act. cel. IC ₅₀ [μM]
49		0,026	0,151
50		0,017	0,024
51		0,020	0,327
52		0,009	0,035
53		0,013	0,349
54		0,635	0,245

Ej.	Estructura	BACE1 act. cel. Aβ40 IC ₅₀ [μM]	BACE2 act. cel. IC ₅₀ [μM]
55		0,495	
56		0,140	
57		0,073	
58		0,015	0,025
59		0,043	0,097
60		0,088	0,367

Ej.	Estructura	BACE1 act. cel. Aβ40 IC ₅₀ [μM]	BACE2 act. cel. IC ₅₀ [μM]
61		0,305	
63		0,110	0,113
64		0,007	0,013
65		0,404	0,543
66		0,622	0,465

Ej.	Estructura	BACE1 act. cel. Aβ40 IC ₅₀ [μM]	BACE2 act. cel. IC ₅₀ [μM]
68		0,927	0,230
69		1,480	
71		0,007	0,030
72		0,230	
73		0,180	

Ej.	Estructura	BACE1 act. cel. Aβ40 IC ₅₀ [μM]	BACE2 act. cel. IC ₅₀ [μM]
74		0,510	0,590
75		1,490	1,010
76	 F ₃ C-COOH	1,050	1,420
77		0,100	
78		1,77	

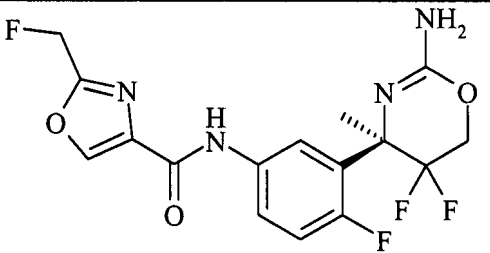
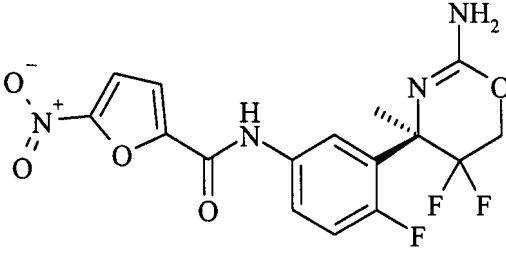
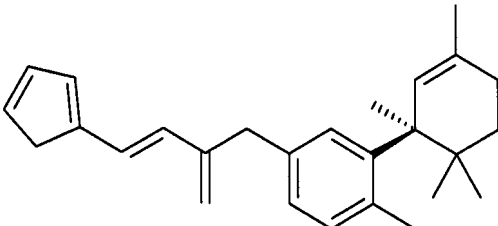
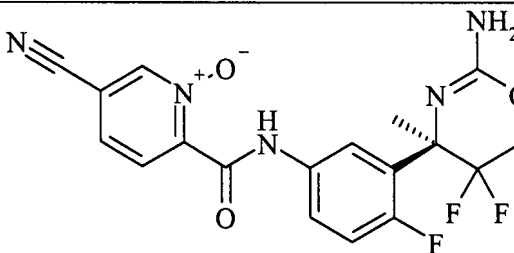
Ej.	Estructura	BACE1 act. cel. Aβ40 IC ₅₀ [μM]	BACE2 act. cel. IC ₅₀ [μM]
79		0,003	
81		1,900	
82		0,910	
83		0,310	

Tabla 1: valores IC₅₀ de los compuestos de ejemplos seleccionados

Ensayo de inhibición de CYP

Se evalúa la inhibición de los citocromos P450 (CYP) 2C9, 2D6 y 3A4 empleando microsomas de hígado humano y efectuando reacciones de metabolismo de sustrato selectivas de los CYP. Se efectúan incubaciones de 50 μl que contienen (concentración final) 0,2 mg/ml de microsomas de hígado humano re-
5 unidos, 5 μM de sustrato (diclofenac para el CYP2C9 [4'-hidroxilasa], dextrometor-
fano para el CYP2D6 [O-desmetilasa] o midazolam para el CYP3A4 [1'-

hidroxilasa]), 0,25 µl de DMSO que contiene el inhibidor a ensayar y un sistema de regeneración de NADPH. Se evalúan las concentraciones de 50, 16,7, 5,6, 1,9, 0,6 y 0,2 µM del inhibidor a ensayar en singlicato. Se calientan previamente los materiales a incubar a 37°C durante 10 minutos y se inicia la adición del sistema de regeneración de NADPH. Pasados 5 minutos (20 minutos en el caso del dextrometorfano) se interrumpen las incubaciones por adición de 50 µl de acetonitrilo frío que contiene 20 ng/ml de 4-OH-diclofenac-13C6, 20 ng/ml de dextrometorfano-D3 y 20 ng/ml de 1-OH-midazolam-D4. Se almacenan los materiales incubados así tratados a -20°C por lo menos durante 1 hora, después se centrifugan (20.000x g, 20 minutos). Se separan los líquidos sobrenadantes, se diluyen 1:1 con agua, después se analizan empleando un sistema de inyección de muestras RapidFire y un espectrómetro de masas API4000. Mediante análisis EM/EM se determinan las áreas de los picos del sustrato, de los metabolitos y del patrón de metabolito marcado de forma estable. Las proporciones entre las áreas de los picos del metabolito generado por la reacción enzimática y el patrón interno se emplean para los cálculos posteriores. Se calcula el porcentaje de la actividad del control (DMSO) de cada material incubado y se estiman los valores IC₅₀ por una regresión no lineal. Se ensayan el sulfafenazol, la quinidina y el cetoconazol en cada ensayo de inhibición de las CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4, respectivamente, para asegurar la sensibilidad y la reproducibilidad del ensayo (ensayos validados de las actividades del citocromo P450 humano, véase R.L. Walsky y R.S. Obach, Drug Metabolism and Disposition 32, 647-660, 2004 y S. Fowler y H. Zhang, The AAPS Journal, vol. 10, nº 2, 410-424, 2008).

Ensayo PatchXpress de inhibición de hERG

El método detallado para cuantificar la inhibición del canal hERG con el sistema automatizado de contención con parche llamado PatchXpress® 7000A (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) se ha descrito en Guo y col. (Guo, L.,

Guthrie, H., Automated electrophysiology in the preclinical evaluation of drugs for potential QT prolongation; *Journal of Pharmacological & Toxicological Methods* 52(1), 123-35, 2005). Resumiendo, se transfectan células de ovario de hámster chino (CHO) con el gen afín humano éter-a-go-go (hERG), se cultivan en un medio Ex-cell 302 suplementado con 10% de suero fetal bovino, 2 mM glutamina y 0,25 mg/ml geneticina y se mantienen en un incubador de CO₂ a 37°C. Para la electrofisiología de contención con parche, el tampón externo contiene (en mM): 150 de NaCl, 10 de Hepes, 4 de KCl, 1,2 de CaCl₂, 1 de MgCl₂, pH 7,4 ajustado con HCl y la solución interna de registro contiene (en mM): 140 de KCl, 6 de EGTA, 5 de Hepes, MgCl₂, 5 de ATP-Na₂, pH 7,2 ajustado con KOH. Después de introducir las células en la cámara de registro y formar un sello de un giga-ohmio con los electrodos de vidrio plano (SealchipTM), se consigue una configuración de célula entera por rotura de la membrana celular. Después se restringe el potencial de membrana celular a -80 mV y se activa el canal hERG con un pulso despolarizador de 1 segundo, ejecutado con una frecuencia de 0,1 Hz, se mide la corriente hERG durante los pulsos de repolarización de 500 ms a -40 mV. Una vez se obtiene una corriente hERG aceptable para el registro o grabación, se exponen las células en primer lugar a un 0,3 % de DMSO como vehículo de control, después al compuesto de ensayo en tres concentraciones crecientes de intervalo totalmente logarítmico y finalmente al E-4031 en una concentración 1 µM (control positivo) para bloquear completamente la corriente de la hERG. Cada compuesto a ensayar se pone en contacto con tres o más células en concentraciones de hasta 30 µM o la solubilidad límite determinada en el escaneador de solubilidades BD GentestTM. La inhibición de la corriente de la hERG para cada concentración se normaliza de manera que se registre en el vehículo de control y se ajusta con la ecuación de Hill para calcular los valores de IC₂₀ y/o IC₅₀.

Ensayos cinéticos de sustrato fluorescente de catepsina D y catepsina E

Principio general de ensayo

Los ensayos de fluorescencia MR121 descritos a continuación se basan en el hecho de que el MR121 forma un complejo de estado base no fluorescente con el triptófano. En solución, esta formación surge en concentraciones milimolares de triptófano. Este mecanismo puede utilizarse para diseñar un ensayo bioquímico genérico para las proteasas. Se marca un péptido sustrato en su extremo N con triptófano y en su extremo C con el fluoróforo MR121 (para la catepsina D se emplea el péptido de 10 aminoácidos WTSVLMAAPC-MR121; para la catepsina E, se emplea el MR121-CKLVFFAEDW). En ausencia de actividad de proteasa, los sustratos permanecen intactos y la fluorescencia del MR121 se reduce por la concentración localmente elevada del Trp. Cuando los sustratos se descomponen por acción de las enzimas, entonces el MR121 recupera la fluorescencia.

Procedimiento de ensayo

Los ensayos cinéticos con sustratos fluorescentes de catepsina D y catepsina E se realizan a temperatura ambiente en placas de microvaloración de 384 hoyos (placas negras, de fondo plano transparente, de superficie no fijadora, de Corning) en un volumen final de 51 µl. Se efectúan diluciones en serie de los compuestos a ensayar en DMSO (15 concentraciones, pasos de dilución 1/3) y se mezcla 1 µl de cada compuesto diluido durante 10 min con 40 µl de la catepsina D (de hígado humano, Calbiochem) diluida en tampón de ensayo (100 mM acetato sódico, 0,05% de BSA, pH 5,5; concentración final: 200 nM) o con 40 µl de catepsina E recombinante humana (R&D Systems) diluida en tampón de ensayo (100 mM acetato sódico, 0,05% de BSA, pH 4,5; concentración final: 0,01 nM). Después de la adición de 10 µl del sustrato de catepsina D WTSVLMAAPC-MR121 diluido en el tampón de ensayo de la catepsina D (concentración final: 300 nM) o 10 µl del sustrato de catepsina E MR121-CKLVFFAEDW diluido en el tampón de ensayo de la catepsina E (concentración final: 300 nM), se agitan las placas vigo-

rosamente durante 2 minutos. El seguimiento de la reacción enzimática se efectúa con un lector del tipo Plate-Vision Reader (Perkin Elmer) (longitud de onda de excitación: 630 nm; emisión: 695 nm) por lo menos durante 30 minutos, con una medición cinética que detecta un incremento de la fluorescencia de MR121 durante el tiempo de reacción. Se calcula la pendiente del intervalo lineal del ensayo cinético y se determinan los valores IC₅₀ de los compuestos ensayados empleando una ecuación de cuatro parámetros para el ajuste de la curva.

Ej.	P-gp humana 1)	GSH humana 2)	hERG	efecto "in vivo" 4)	catepsina E IC ₅₀ [μM]	catepsina D IC ₅₀ [μM]	CYP IC ₅₀ [μM] 5)		
							3A4	2D6	2C9
1	A	-	A	A	109	>200	A	B	A
5	A	NF	A	A	>200	>200	A	B	-
8	A	-	A	A	>160	>170	A	A	A
11	A	NF	A	A	73	69	A	A	A
20	A	-	A	A	>200	>200	A	B	B
21	A	-	-	A	>200	>200	A	A	A
22	-	-	-	A	>200	>200	B	B	A
39	-	-	-	A	>200	>200	B	A	A

Tabla 2: datos biológicos de los compuestos de los ejemplos seleccionados

- 1) relación de eflujo: categoría del sustrato: A = sin sustrato o sustrato débil.
- 2) NF = sin formación significativa de aducto "in vitro" con respecto al control.
- 3) A = menos del 26% de inhibición para 1 μM.
- 4) A = menos del 50% de control para 30 mg/kg p.o.
- 5) A = IC₅₀ > 10 μM; B = 1 μM < IC₅₀ <10 μM; C = IC₅₀ < 1 μM

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como sustancias terapéuticamente activas, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de

gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de los preparados farmacéuticos. La lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales y similares pueden utilizarse, por ejemplo, como vehículos de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares. No obstante, en función de la naturaleza de la sustancia activa normalmente no se requieren vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares. Los vehículos idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos y similares.

Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, así como un proceso para su fabricación, que consiste en integrar uno o más compuestos de la fórmula I y/o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o

más sustancias terapéuticamente valiosas adicionales, en una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y tendrá que ajustarse, como es obvio, a los requisitos individuales de cada caso particular. En caso de administración, la dosificación para adultos puede variar entre 0,01 mg y 1000 mg al día de un compuesto de la fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en forma de dosis única o dividirse en subdosis, pero, además, el límite superior indicado podrá rebasarse si se considera indicado.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla a ellos, sino que sirven meramente como ilustración de la misma. Los preparados farmacéuticos contienen de modo conveniente de 1 a 500 mg, con preferencia de 1 a 100 mg de un compuesto de la fórmula I. Los ejemplos de composiciones según la invención son los siguientes:

Ejemplo A

De la manera habitual se fabrican tabletas de la composición siguiente:

<u>ingrediente</u>	<u>mg/tableta</u>			
	5	25	100	500
compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
celulosa microcristalina	30	30	30	450
estearato magnésico	1	1	1	1
total	167	167	167	831

Tabla 3: posible composición de tableta

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.

- 2. Se secan los gránulos a 50°C.
- 3. Se pasan los gránulos por un molino apropiado.
- 4. Se añade el ingrediente 5 y se mezclan durante tres minutos; se comprime en una prensa apropiada.

5 Ejemplo B-1

Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

<u>ingrediente</u>	<u>mg/cápsula</u>			
	5	25	100	500
compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
lactosa hidratada	159	123	148	---
almidón de maíz	25	35	40	70
talco	10	15	10	25
estearato magnésico	1	2	2	5
total	200	200	300	600

Tabla 4: posible composición de ingredientes de cápsula

Procedimiento de fabricación

- 10 1. Se mezclan los ingredientes 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
2. Se añaden los ingredientes 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas adecuadas.

 Se mezclan en primer lugar el compuesto de la fórmula I, la lactosa y el

15 almidón de maíz en una mezcladora y después en una máquina trituradora. Se traslada de nuevo la mezcla a la mezcladora; se le añade el talco y se mezclan a fondo. Se envasa la mezcla en una máquina en cápsulas apropiadas, p.ej. en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo B-2

Se fabrican cápsulas de gelatina blanda de la composición siguiente:

ingrediente	mg/cápsula
compuesto de la fórmula I	5
cera amarilla	8
aceite de soja hidrogenado	8
aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34
aceite de soja	110
total	165

Tabla 5: posible composición de ingredientes para cápsulas de gelatina blanda

ingrediente	mg/cápsula
gelatina	75
glicerina del 85 %	32
Karion 83	8 (materia seca)
dióxido de titanio	0,4
óxido de hierro amarillo	1,1
total	116,5

Tabla 6: posible composición de cápsulas de gelatina blanda

5 Procedimiento de fabricación

Se disuelve el compuesto de la fórmula I en una masa fundida de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda y su contenido se tratan con arreglo a los procedimientos usuales.

10 Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

ingrediente	mg/sup.
compuesto de la fórmula I	15
masa de supositorio	1285
total	1300

Tabla 7: posible composición de supositorio

Procedimiento de fabricación

Se funde la masa de supositorio en un recipiente de vidrio o de acero, se mezcla a fondo y se enfría a 45°C. A continuación se le añade el compuesto de la fórmula I finamente pulverizado y se agita para que se disperse completamente. Se vierte la mezcla en moldes de supositorios del tamaño apropiado y se deja enfriar; después se extraen los supositorios de los moldes y se envasan individualmente en papel encerado o en una lámina metálica.

Ejemplo D

Se fabrican soluciones inyectables de la composición siguiente:

ingrediente	mg/solución inyectable
compuesto de la fórmula I	3
polietilenglicol 400	150
ácido acético, cantidad sufic.	hasta pH 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Tabla 8: posible composición de solución inyectable

Procedimiento de fabricación

Se disuelve el compuesto de la fórmula I en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml añadiendo la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales empleando un exceso apropiado y se esteriliza.

Ejemplo E

De un modo convencional pueden fabricarse bolsitas que contengan los ingredientes siguientes:

ingrediente	mg/bolsita
compuesto de la fórmula I	50
lactosa, polvo fino	1015
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400
carboximetil-celulosa sódica	14
polivinilpirrolidona K 30	10
estearato magnésico	10
aditivos saborizantes	1

Tabla 9: posible composición de bolsita

Procedimiento de fabricación

- 5
- Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

Parte experimental

- 10
- Se facilitan los ejemplos siguientes para ilustrar la invención. No deben considerarse como límites del alcance de la invención, sino como meramente representativos de la misma.

Síntesis del compuesto intermedio 1-(2-fluor-5-nitro-fenil)-propan-1-ona

XII-1

- 15
- A una solución de la 1-(2-fluor-fenil)-propan-1-ona (99 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (80 ml) enfriada a -30°C se le añade lentamente ácido nítrico fumante (8 ml) durante 20 min y se agita la solución a -30°C durante 15 min. Se vierte la mezcla lentamente sobre una mezcla agitada de 200 ml de agua y 400 g de hielo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se extrae la fase

orgánica de nuevo con agua y una solución acuosa 1 M de NaHCO_3 . Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 , se concentra y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de heptano y acetato de etilo, obteniéndose 16,5 g del compuesto intermedio nitro XII-1 puro. EM (ESI): $m/z =$
5 198,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

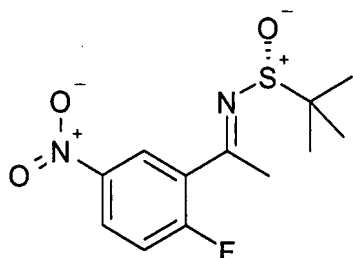
Síntesis del compuesto intermedio 1-(2,3-difluor-5-nitro-fenil)-etanona XII-
2

En atmósfera inerte de nitrógeno se añade por goteo la 1-(2,3-difluor-fenil)-etanona (5,0 g (32 mmoles) al ácido sulfúrico (del 95-97%, 20 ml), se enfría
10 a 0°C , a una velocidad tal que la temperatura se mantenga por debajo de 5°C . A continuación, se enfría la mezcla reaccionante a -15°C y se le añade por goteo a -15°C una solución de ácido nítrico (3,22 ml, 46,4 mmoles) en ácido sulfúrico (del 95-97%, 4,6 ml). Se agita la mezcla a -10°C durante 45 minutos y se vierte sobre hielo. Se le añade acetato de etilo, se separa la fase orgánica, se lava con agua,
15 se seca con sulfato sódico, y se concentra a presión reducida. Por purificación del aceite ligeramente amarillo en bruto (5,64 g) mediante cromatografía a través de gel de sílice empleando un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 0:100 se obtiene la 1-(2,3-difluor-5-nitro-fenil)-etanona (1,83 g, 28% del rendimiento teórico) en forma de aceite ligeramente amarillo junto con una mezcla de la 1-(2,3-difluor-5-nitro-fenil)-etanona y la 1-(2,3-difluor-6-nitro-fenil)-etanona.
20

Procedimiento general A: Síntesis del compuesto intermedio sulfinil-imina VI y XVI

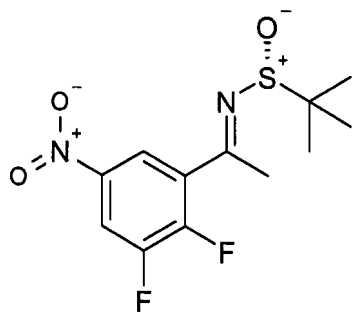
A una solución de la (R)-(+)-tert-butilsulfinamida (89,8 mmoles) en THF (400 ml) se le añaden sucesivamente la cetona (98,7 mmoles) y etóxido de titanio
25 (IV) (178,4 mmoles) y se agita la solución a la temperatura de reflujo durante un período de 3 a 18 h. Se enfría la mezcla a 22°C , se trata con salmuera (400 ml); se agita la suspensión durante 10 min y se filtra a través de Dicalite. Se separan

las fases, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan y se concentran. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de heptano y acetato de etilo, obteniéndose la sulfinil-imina pura VI o XVI.



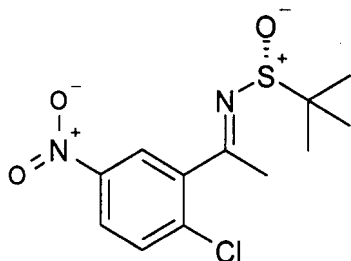
5

Compuesto intermedio VI-2 ($R^2 = F$; $R^3 = Me$): a partir de la 1-(2-fluor-5-nitro-fenil)-etanona (89,7 mmoles) se obtiene el producto, la [1-(2-fluor-5-nitro-fenil)-(E)-etilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico (21,56 g) en forma de sólido amarillo pálido. EM (ISP): $m/z = 287,0 [M+H]^+$.

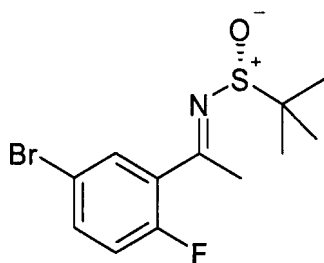


10

Compuesto intermedio VI-3 (R^{2a} y $R^{2b} = F$; $R^3 = Me$): a partir de la 1-(2,3-difluor-5-nitro-fenil)-etanona (19,9 mmoles), se obtiene el producto, la [1-(2,3-difluor-5-nitro-fenil)-(E)-etilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico (5,27 g) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 305,1 [M+H]^+$.



Compuesto intermedio VI-4 ($R^2 = \text{Cl}$; $R^3 = \text{Me}$): a partir de la 1-(2-cloro-5-nitro-fenil)-etanona (75,2 mmoles) se obtiene el producto, la [1-(2-cloro-5-nitro-fenil)-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (16,26 g) en
5 forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 303,1 [M+H]^+$.

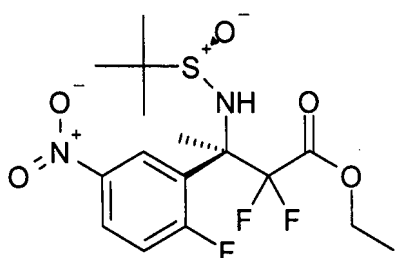


Compuesto intermedio VI-1 ($R^2 = \text{F}$; $R^3 = \text{Me}$): a partir de la 1-(5-bromo-2-fluor-fenil)-etanona (241 mmoles) se obtiene el producto, la [1-(5-bromo-2-fluor-fenil)-(E)-etilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (63,6 g) en
10 forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 320,0 [M+H]^+$ y $322,0 [M+2+H]^+$.

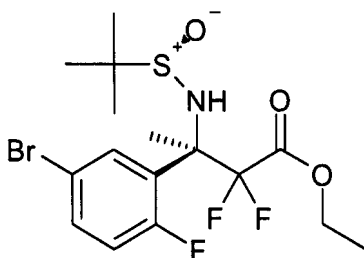
Procedimiento general B: Síntesis del compuesto intermedio sulfinamida-difluorésteres VII y XVII

En atmósfera inerte, en un matraz seco se calienta a reflujo una suspen-
15 sión de cinc en polvo recién activado (1,28 g, 19,6 mmoles) en éter de dietilo seco (45 ml). Se le añade por goteo durante un período de 15 minutos una solución de la sulfinil-imina VI o XVI (3,14 g, 9,81 mmoles) y el 2-bromo-2,2-difluoracetato de etilo (3,98 g, 2,52 ml, 19,6 mmoles) en éter de dietilo seco (25 ml), con lo cual la temperatura interna sube de 34°C a 35°C y se intensifica el reflujo. Se mantiene la

suspensión en reflujo durante 5 h más, se enfría a 23°C, se filtra a través de Celite y se lava con acetato de etilo. Se vierte el líquido filtrado sobre 300 ml de una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con acetato de etilo (2 x 300 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y concentran, obteniéndose 4,59 g del producto en bruto en forma de aceite marrón, que se purifica por cromatografía flash (gel de sílice, 70 g) con heptano/acetato de etilo = 8:1, obteniéndose los sulfinamida-difluorésteres VII o XVII.

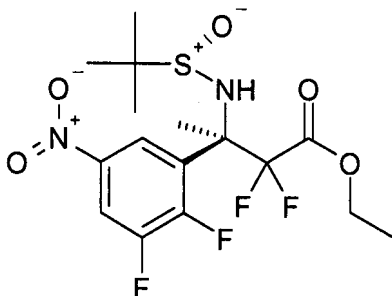


Compuesto intermedio VII-1 ($\text{R}^2 = \text{F}$; $\text{R}^3 = \text{Me}$): a partir de la [1-(2-fluor-5-nitro-fenil)-(E)-etilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico (compuesto intermedio VI-1) (5,73 g, 20 mmoles) se obtiene el producto, el (R)-2,2-difluor-3-(2-fluor-5-nitro-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (3,1 g) en forma de aceite anaranjado. EM (ISP): $m/z = 411,2 [\text{M}+\text{H}]^+$.

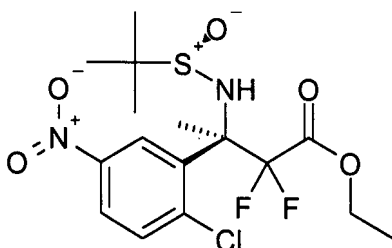


Compuesto intermedio XVII-1 ($\text{R}^2 = \text{F}$; $\text{R}^3 = \text{Me}$): a partir de la [1-(5-bromo-2-fluor-fenil)-(E)-etilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico (compuesto intermedio XVI-1) (9,8 mmoles) se obtiene el producto, el (R)-3-(5-bromo-2-fluor-fenil)-2,2-difluor-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo

(3,08 g) en forma de aceite anaranjado. EM (ISP): $m/z = 444,1$ $[M+H]^+$ y $446,1$ $[M+2+H]^+$.



Compuesto intermedio VII-2 (R^{2a} y $R^{2b} = F$; $R^3 = Me$): a partir de la [1-(2,3-difluor-5-nitro-fenil)-(E)-etilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico (compuesto intermedio VI-3) (1,64 mmoles) se obtiene el producto, el (R)-2,2-difluor-3-(2,3-difluor-5-nitro-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (340 mg) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 429,1$ $[M+H]^+$.



10

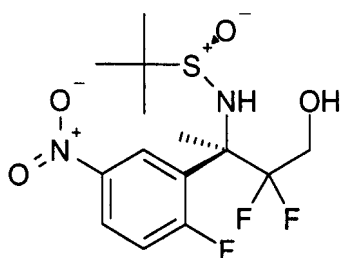
Compuesto intermedio VII-3 ($R^2 = Cl$; $R^3 = Me$): a partir de la [1-(2-cloro-5-nitro-fenil)-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (6,6 moles) se obtiene el producto, el (R)-2,2-difluor-3-(2-cloro-5-nitro-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (1,69 g) en forma de aceite anaranjado. EM (ISP): $m/z = 427,0$ $[M+H]^+$.

Procedimiento general C1: Síntesis del compuesto intermedio sulfinamida alcoholes VIII y XVIII (R^4 y $R^5 = H$)

Se enfría a $0^\circ C$ una solución de los sulfinamida-difluorésteres VII o XVII (4,4 mmoles) en THF seco (24 ml), se trata con borhidruro de litio (9,0 mmoles) y

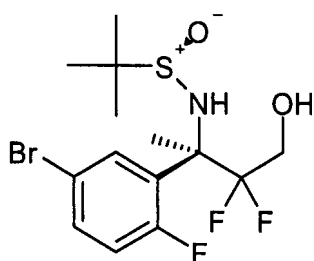
se continúa la agitación a 0°C durante 15 min. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante un período adicional de 2 a 18 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua, se reduce su volumen con vacío y se diluye con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con

5 Na₂SO₄ y se concentra, obteniéndose un residuo, que se cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de n-heptano y acetato de etilo, de este modo se obtiene el compuesto intermedio amino-éster VIII o XVIII.



Compuesto intermedio VIII-1 (R² = F; R³ = Me): a partir del (R)-2,2-difluor-3-(2-fluor-5-nitro-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (compuesto intermedio VI-1) (3,78 g, 9,2 mmoles) se obtiene el producto, la [(R)-2,2-difluor-1-(2-fluor-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (2,9 g) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): m/z = 369,0 [M+H]⁺.

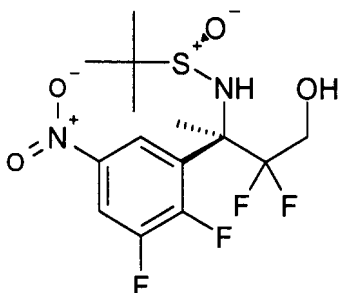
10



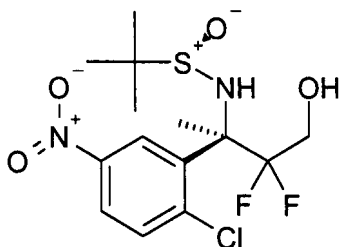
15

Compuesto intermedio XVIII-1 (R² = F; R³ = Me; R⁴ y R⁵ = H): a partir del (R)-3-(5-bromo-2-fluor-fenil)-2,2-difluor-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (compuesto intermedio XVII-1) (5,95 g, 13 mmoles) se obtiene el producto, la [(R)-1-(5-bromo-2-fluor-fenil)-2,2-difluor-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida

del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico (5,3 g) en forma de aceite amarillo. EM (ISP): $m/z = 402,2 [M+H]^+$ y $404,2 [M+2+H]^+$.



Compuesto intermedio VIII-2 (R^{2a} y $R^{2b} = F$; $R^3 = Me$): a partir del (R)-2,2-difluor-3-(2,3-difluor-5-nitro-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinil-amino)-butirato de etilo (compuesto intermedio VII-2) (0,8 mmoles) se obtiene el producto, la [(R)-2,2-difluor-1-(2,3-difluor-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico (179 mg) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): $m/z = 387,1 [M+H]^+$.



10

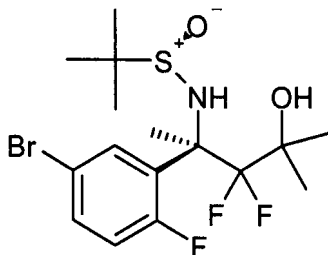
Compuesto intermedio VIII-3 ($R^2 = Cl$; $R^3 = Me$): a partir del (R)-2,2-difluor-3-(2-cloro-5-nitro-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinil-amino)-butirato de etilo (2,34 mmoles) se obtiene el producto, la [(R)-2,2-difluor-1-(2-cloro-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico (721 mg) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): $m/z = 385,0 [M+H]^+$.

15

Procedimiento general C2: Síntesis del compuesto intermedio sulfinamida-alcohol XVIII (R^4 y $R^5 =$ alquilo inferior)

Se enfría a $-78^\circ C$ una solución del (R)-3-(5-bromo-2-fluor-fenil)-2,2-difluor-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinil-amino)-butirato de etilo (compuesto intermedio

XVII-1) (1,55 g, 3,5 mmoles) en THF seco (60 ml), después se le añade por goteo una solución de un haluro de alquilmagnesio (en este caso p.ej. el bromuro de metilmagnesio (3 M en éter de dietilo, 11,6 ml, 34,9 mmoles)), se continúa la agitación -78°C durante 4 h, se deja calentar a 23°C y se agita durante 18 h más. Se
 5 vierte la mezcla reaccionante sobre una solución saturada de NH₄Cl, se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se evapora totalmente el disolvente, obteniéndose el producto (1,29 g, 86 %) en forma de aceite ligeramente amarillo.

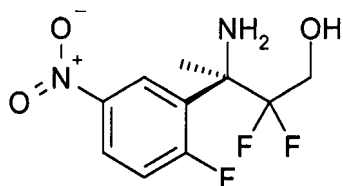


10 Compuesto intermedio XVIII-2 ($R^2 = F$; R^3, R^4 y $R^5 = Me$): a partir del (R)-3-(5-bromo-2-fluor-fenil)-2,2-difluor-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (compuesto intermedio XVII-1) (1,55 g, 3,5 mmoles) se obtiene el producto, la [(R)-1-(5-bromo-2-fluor-fenil)-2,2-difluor-3-hidroxi-1,3-dimetil-butil]-amida del
 15 ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico (1,29 g) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ISN): $m/z = 427,9 [M+H]^+$ y $429,9 [M+2+H]^+$.

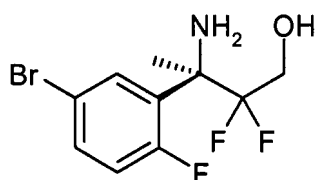
Procedimiento general D: Síntesis del compuesto intermedio aminoalcohol IX y XIX

Se trata una solución del sulfinamida-alcohol VIII o XVIII (10,3 mmoles) en metanol o THF (de 30 a 60 ml) con una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 10-
 20 13 ml) y se continúa la agitación a 23°C durante un tiempo de 2 a 18 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose un residuo que se cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla

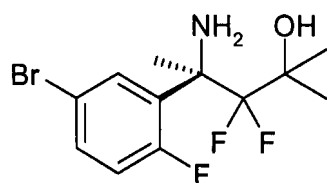
de n-heptano y acetato de etilo, de este modo se obtiene el aminoalcohol IX o XIX puro.



Compuesto intermedio XIX-1 ($R^2 = F$; $R^3 = Me$): a partir de la [(R)-2,2-difluor-1-(2-fluor-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (compuesto intermedio C1) (3,79 g, 10,3 mmoles) se obtiene el producto, el (R)-3-amino-2,2-difluor-3-(2-fluor-5-nitro-fenil)-butan-1-ol (2,5 g) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 265,1 [M+H]^+$.

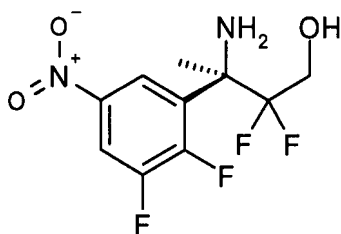


Compuesto intermedio XIX-1 ($R^2 = F$; $R^3 = Me$; R^4 y $R^5 = H$): a partir de la [(R)-1-(5-bromo-2-fluor-fenil)-2,2-di-fluor-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida (compuesto intermedio XVIII-1) (7,1 g, 17,7 mmoles) se obtiene el producto, el (R)-3-amino-3-(5-bromo-2-fluor-fenil)-2,2-difluor-butan-1-ol (4,75 g) en forma de aceite ligeramente marrón. EM (ISP): $m/z = 298,2 [M+H]^+$ y $300,2 [M+2+H]^+$.

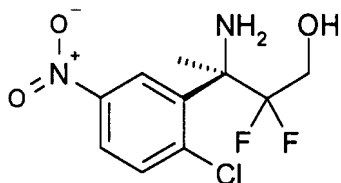


Compuesto intermedio XIX-2 ($R^2 = F$; R^3 , R^4 y $R^5 = Me$): a partir de la [(R)-1-(5-bromo-2-fluor-fenil)-2,2-difluor-3-hidroxi-1,3-dimetil-butil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (compuesto intermedio XVIII-2) (2,9 g, 6,7 mmoles) se obtiene el producto, el (R)-4-amino-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-3,3-difluor-2-metil-

pentan-2-ol (1,44 g) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 326,2 [M+H]^+$ y $328,2 [M+2+H]^+$.



- Compuesto intermedio IX-2 (R^{2a} y $R^{2b} = F$; $R^3 = Me$): a partir de la [(R)-2,2-difluor-1-(2,3-difluor-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico se obtiene el producto, el (R)-3-amino-3-(2,3-difluor-5-nitro-fenil)-2,2-difluor-butan-1-ol (116 mg) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 283,1 [M+H]^+$.



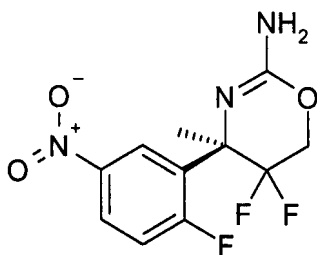
- Compuesto intermedio IX-3 ($R^2 = Cl$; $R^3 = Me$): a partir de la [(R)-2,2-difluor-1-(2-cloro-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (1,87 mmoles) se obtiene el producto, el (R)-3-amino-3-(2-cloro-5-nitro-fenil)-2,2-difluor-butan-1-ol (455 mg) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 281,1 [M+H]^+$.

- Procedimiento general E: Síntesis del compuesto intermedio amino-oxazina X y XX

- En atmósfera de argón, a una solución del amino-alcohol IX o XIX (8,4 mmoles) en etanol (40 ml) se le añade a 23°C el bromuro de cianógeno (1,33 g, 12,6 mmoles) y se agita la solución reaccionante ligeramente amarilla en un tubo sellado a 85°C durante 24 horas. Se enfría a 23°C, se añade un poco de hielo a la mezcla reaccionante y se extrae con DCM/agua/una solución saturada de NaH-

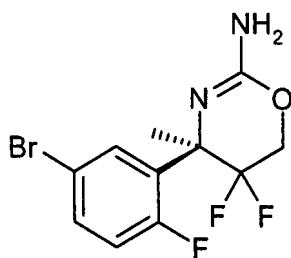
CO₃ (pH=8). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose el producto en bruto, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación o se purifica por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de n-heptano y acetato de etilo, de este modo se obtiene la

5 amino-oxazina X o XX pura.



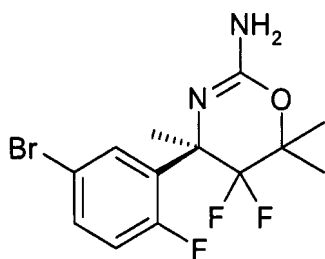
Compuesto intermedio X-1 (R² = F; R³ = Me): a partir del (R)-3-amino-2,2-difluor-3-(2-fluor-5-nitro-fenil)-butan-1-ol (compuesto intermedio D1) (1,5 g, 5,7 mmoles) se obtiene el producto, la (R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (1,3 g) en forma de sólido ligeramente amari-

10 llo. EM (ISP): m/z = 290,2 [M+H]⁺.

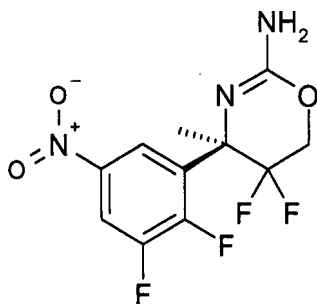


Compuesto intermedio XX-1 (R² = F; R³ = Me; R⁴ y R⁵ = H): a partir del (R)-3-amino-3-(5-bromo-2-fluor-fenil)-2,2-difluor-butan-1-ol (compuesto intermedio

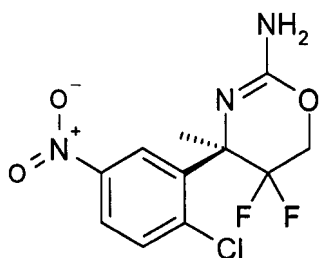
15 XIX-1) (2,5 g, 8,4 mmoles) se obtiene el producto, la (R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (2,36 g) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ISP): m/z = 323,1 [M+H]⁺ y 325,1 [M+2+H]⁺.



Compuesto intermedio XX-2 ($R^2 = F$; R^3 , R^4 y $R^5 = Me$): a partir del (R)-4-amino-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-3,3-difluor-2-metil-pentan-2-ol (compuesto intermedio XIX-2) (0,76 g, 2,3 mmoles) se obtiene el producto, la (R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (0,77 g) en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 351,1 [M+H]^+$ y $353,1 [M+2+H]^+$.



Compuesto intermedio X-2 (R^{2a} y $R^{2b} = F$; $R^3 = Me$): a partir del (R)-3-amino-3-(2,3-difluor-5-nitro-fenil)-2,2-di-fluor-butan-1-ol (0,41 mmoles) (compuesto intermedio IX-2) se obtiene el producto, la (R)-5,5-difluor-4-(2,3-difluor-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (100 mg) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 308,1 [M+H]^+$.

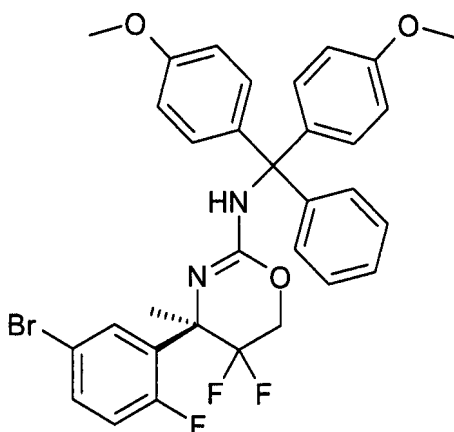


Compuesto intermedio X-3 ($R^2 = Cl$; $R^3 = Me$): a partir del (R)-3-amino-3-(2-cloro-5-nitro-fenil)-2,2-difluor-butan-1-ol (1,60 mmoles) se obtiene el producto,

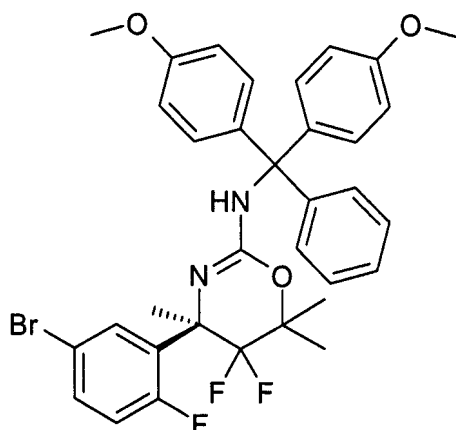
la (R)-4-(2-cloro-5-nitro-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-ilamina (400 mg) en forma de goma incolora. EM (ISP): $m/z = 306,1 [M+H]^+$.

Procedimiento general F: Síntesis del compuesto intermedio amino-oxazina protegida con DMTr XXI

- 5 A una solución de la amino-oxazina XX (2,4 mmoles) y trietilamina (0,66 ml; 4,8 mmoles) en diclorometano (25 ml) se le añade a 0°C el cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (DMTr-Cl) (0,89 g; 2,6 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante verde a 23°C durante 2 horas. Por extracción con agua, secado de la fase orgánica con Na_2SO_4 , filtración y concentración se obtiene un producto en bruto, que se
- 10 purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice con n-heptano y acetato de etilo, obteniéndose la amino-oxazina protegida con DMTr pura XXI.



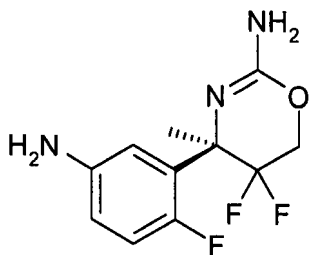
- Compuesto intermedio XXI-1 ($R^2 = F$; $R^3 = Me$; R^4 y $R^5 = H$): a partir de la
- (R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-
- 15 ilamina (compuesto intermedio XX-1) (0,77 g, 2,4 mmoles) se obtiene el producto, la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina (1,11 g) en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 625,3 [M+H]^+$ y $627,4 [M+2+H]^+$.



Compuesto intermedio XXI-2 ($R^2 = F$; R^3 , R^4 y $R^5 = Me$): a partir de la (R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XX-2) (0,77 g, 2,2 mmoles) se obtiene el producto, la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il]-amina (1,10 g) en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 653,3 [M+H]^+$ y $655,3 [M+2+H]^+$.

Procedimiento general G1: Síntesis del compuesto intermedio diamina XI (a partir de compuestos nitro X)

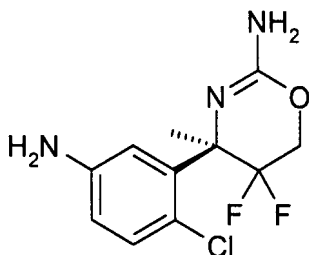
En atmósfera inerte, a una solución del compuesto nitro X (4,47 mmoles) en etanol (35 ml) se le añade a 23°C paladio sobre carbón (Pd al 10% sobre C, 238 mg, 5 % molar) y se agita la mezcla con presión de hidrógeno (balón) a 23°C durante 1 h. Se separa el catalizador por filtración y se lava dos veces con etanol. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto intermedio diamina XI en forma de producto en bruto, que se emplea sin más purificación.



Compuesto intermedio XI-1 ($R^2 = F$; $R^3 = Me$): a partir de la (R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio X-1) (1,29 g, 4,47 mmoles) se obtiene el producto, la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (1,14 g) en forma de espuma incolora. EM (ISP): $m/z = 260,1 [M+H]^+$.

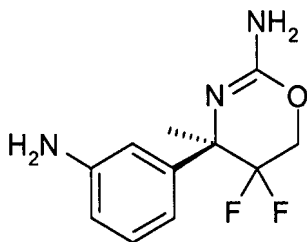
Compuesto intermedio XI-2 (R^{2a} y $R^{2b} = F$; $R^3 = Me$): a partir de la (R)-5,5-difluor-4-(2,3-difluor-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio X-2) (0,33 mmoles) se obtiene el producto, la (R)-4-(5-amino-2,3-difluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (57 mg) en forma de goma amarilla. EM (ISP): $m/z = 278,1 [M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio XI-3 ($R^2 = Cl$; $R^3 = Me$)



En atmósfera inerte de argón se trata a $0^\circ C$ una solución de la de (R)-4-(2-cloro-5-nitro-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio X-3) (50 mg, 0,16 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml) con níquel Raney (al 50% en agua, 0,07 ml). Se agita la mezcla con presión de hidrógeno a $0^\circ C$ durante 15 minutos. Se separa el catalizador por filtración y se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose la (R)-4-(5-amino-2-cloro-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (42 mg, 93% del rendimiento teórico) en forma de aceite amarillo, que se emplea sin más purificación. EM (ISP): $m/z = 276,1 [M+H]^+$.

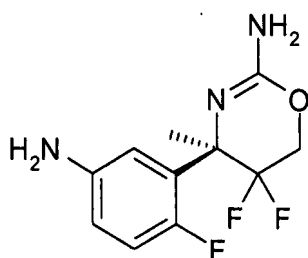
Síntesis del compuesto intermedio XI-4 ($R^2 = H$; $R^3 = Me$)



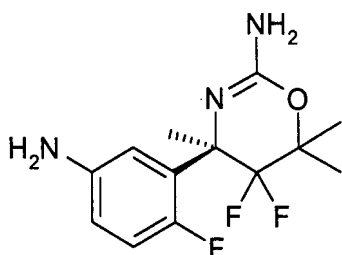
A partir de la (R)-4-(2-cloro-5-nitro-fenil)-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio X-3) (0,33 mmoles) y con arreglo al procedimiento general G1 se obtiene el producto, la (R)-4-(3-amino-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (65 mg) en forma de espuma. EM (ISP): $m/z = 242,3 [M+H]^+$.

Procedimiento general G2: Síntesis del compuesto intermedio diamina XI (a partir de la benzofenona-imina XXII)

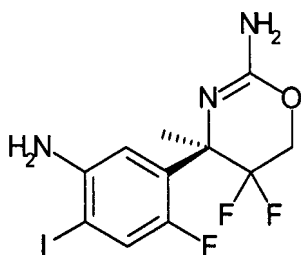
A una solución del compuesto intermedio benzofenona-imina XXII (1,6 mmoles) en cloruro de metileno (24 ml) se le añade a 23°C el ácido trifluoracético (TFA) (6 ml), con lo cual la mezcla vira inmediatamente a una solución anaranjada. Pasada 1 hora, la espectrometría de masas indica que ya no está presente nada del grupo tritilo, pero que sigue habiendo benzofenona-imina. Entonces se añade HCl 1 M (10 ml) y 1,4-dioxano (40 ml) y se agita la mezcla vigorosamente a 23°C durante 1-18 h. Se vierte sobre una solución 1 M de Na_2CO_3 , se extrae con cloruro de metileno, se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con Na_2SO_4 . Por eliminación del disolvente con vacío se obtiene un aceite verde, que se purifica por cromatografía a través de $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ con cloruro de metileno y después con cloruro de metileno/metanol = 19:1, obteniéndose el compuesto intermedio diamina XI pura.



Compuesto intermedio XI-1 ($R^2 = F$; $R^3 = Me$; R^4 y $R^5 = H$): a partir de la
 {(R)-4-[5-(benzhidrilideno-amino)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-
 [1,3]oxazin-2-il}-[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-amina (compuesto intermedio
 5 XXII-1) (1,15 g, 1,6 mmoles) se obtiene el producto, la (R)-4-(5-amino-2-fluor-
 fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (0,34 g) en forma de
 espuma blanca mate. EM (ISP): $m/z = 260,1 [M+H]^+$.



Compuesto intermedio XI-2 ($R^2 = F$; R^3, R^4 y $R^5 = Me$): a partir de la {(R)-
 10 4-[5-(benzhidrilideno-amino)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-
 [1,3]oxazin-2-il}-[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-amina (compuesto intermedio
 XXII-2) (1,29 g, 1,7 mmoles) se obtiene el producto, la (R)-4-(5-amino-2-fluor-
 fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (0,365 g) en
 forma de espuma blanca mate. EM (ISP): $m/z = 288,0 [M+H]^+$.

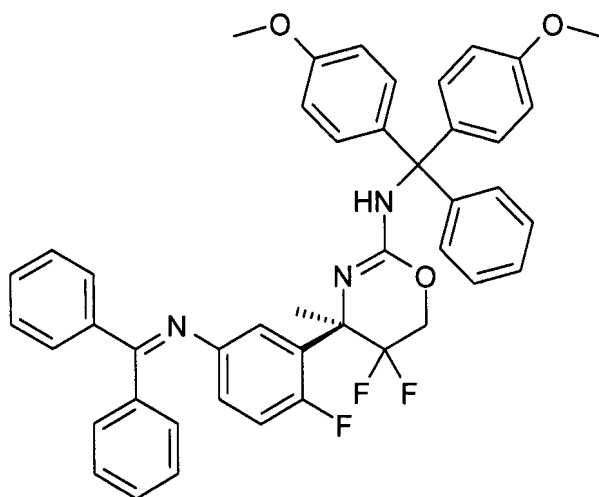


Compuesto intermedio XI-3 ($R^{2a} = F$; $R^{2b} = I$; $R^3 = Me$; R^4 y $R^5 = H$): se trata a temperatura ambiente una solución de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) (500 mg, 1,9 mmoles) e yoduro amónico (308 mg, 2,1 mmoles) en ácido acético (9,6 ml) con una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (del 35%, 0,19 ml, 2,1 mmoles). Después de agitar durante una noche continúa habiendo el 50% del material de partida. Se añade otro equivalente de yoduro amónico y peróxido de hidrógeno y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante una noche. Para la separación se filtra la mezcla reaccionante, se trata el líquido filtrado con tiosulfato sódico y se extrae con acetato de etilo (3 x). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Para eliminar el ácido acético residual se disuelve el producto en bruto en diclorometano y se extrae de nuevo con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se purifica el producto en bruto por cromatografía en una columna Isolute flash NH_2 empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100/0 a 0/100. Se obtiene la (R)-4-(5-amino-2-fluor-4-yodo-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina en forma de sólido amarillo (415 mg, 56% del rendimiento teórico). EM (ISP): $m/z = 386,0 [M+H]^+$.

20 Procedimiento general H: Síntesis del compuesto intermedio benzofenona-imina XXII

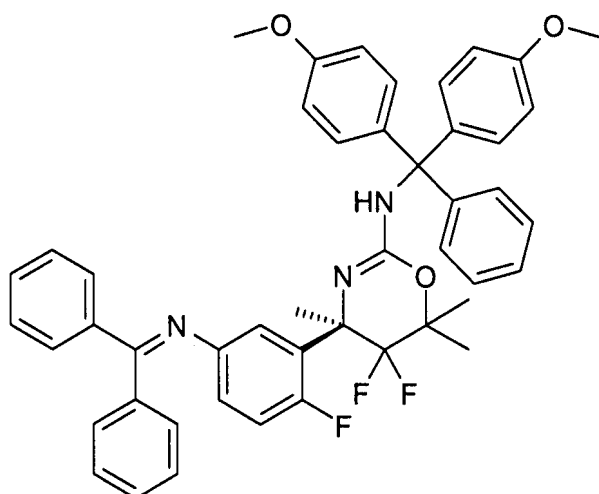
En atmósfera de argón, en un tubo sellado a una solución de la amino-oxazina protegida con DMTr XXI (1,8 mmoles) en tolueno (20 ml) se le añaden el tert-butoxido sódico (507 mg, 5,3 mmoles), el 2-di-tert-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (t-Bu X-phos) (75 mg, 10 % molar) y el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) ((dba)₃Pd₂.CHCl₃) (55 mg, 3 % molar). Finalmente se añade con una jeringuilla la benzofenona-imina (0,59 ml, 3,5 mmo-

les). Se sella el tubo en atmósfera de argón y se agita la mezcla a 105°C durante 2-18 h. Se extrae la solución marrón con acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose un residuo marrón, que se purifica por cromatografía de columna a través de
5 gel de sílice con n-heptano y acetato de etilo, obteniéndose el compuesto intermedio benzofenona-imina pura XXII.



Compuesto intermedio XXII-1 (R² = F; R³ = Me; R⁴ y R⁵ = H): a partir de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-
10 dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina (compuesto intermedio XXI-1) (1,1 g, 1,8 mmoles) se obtiene el producto, la {(R)-4-[5-(benz-hidrilideno-amino)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-
amina (1,15 g) en forma de espuma ligeramente marrón. EM (ISP): m/z = 726,4 [M+H]⁺.

- 106 -



Compuesto intermedio XXII-2 ($R^2 = F$; R^3 , R^4 y $R^5 = Me$): a partir de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina (compuesto intermedio XXI-2) (1,1 g, 1,7 mmoles) se obtiene el producto, la {(R)-4-[5-(benz-hidrilideno-amino)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-amina (1,29 g) en forma de espuma ligeramente marrón. EM (ISP): $m/z = 754,5 [M+H]^+$.

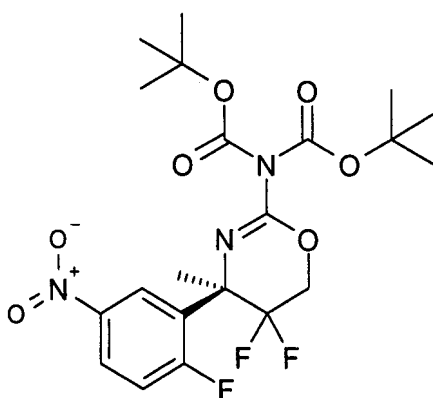
Procedimiento general I: síntesis de la amida I

A una solución del ácido carboxílico (0,23 mmoles) en metanol (5 ml) se le añade a $0^\circ C$ el cloruro de 4-(4,6-di-metoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidratado (DMTMM) (80 mg, 0,27 mmoles). Se agita la solución incolora a $0^\circ C$ durante 30 min, después se le añade por goteo a $0^\circ C$ una solución del compuesto intermedio diamina XI (0,21 mmoles) en metanol (5 ml) con una jeringuilla. Se agita la mezcla reaccionante a $23^\circ C$ durante 18-60 h. Se vierte sobre una solución 1 M de Na_2CO_3 , se extrae con cloruro de metileno, se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con Na_2SO_4 . Por eliminación del disolvente con vacío se forma un aceite ligeramente marrón, que se purifica por cromatografía de columna a través de

gel de sílice con metanol del 0 al 10% en cloruro de metileno, obteniéndose la amida I pura.

Procedimiento general J: Síntesis del compuesto intermedio amino-oxazinas doblemente protegidas con Boc XXIII

- 5 Se trata una solución de la amino-oxazina X (8,7 mmoles) en tetrahidrofurano (87 ml) con trietilamina (3,16 ml, 22,7 mmoles). Se agita la solución durante 5 minutos, se le añade el dicarbonato de di-tert-butilo 3,99 g, 18,3 mmoles) y después la 4-dimetilamino-piridina (0,32 g, 2,61 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente y se controla el progreso de la reacción por cromatografía de
- 10 capa fina (heptano:acetato de etilo = 1:1). Pasadas 2 horas se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida. Por purificación del producto en bruto mediante cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano y acetato de etilo se obtiene la amino-oxazina doblemente protegida XXIII.



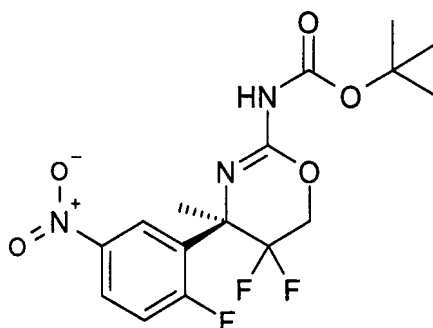
15

- Compuesto intermedio XXIII-1 ($R^2 = F$; $R^3 = Me$; R^4 y $R^5 = H$): a partir de la (R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio X-1) (2,52 g, 8,7 mmoles) se obtiene el producto, el [(R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-
- 20 dicarbamato de bis-tert-butilo (3,48 g) en forma de sólido cristalino blanco. EM (ISP): $m/z = 490,2 [M+H]^+$, $334,2 [M-Boc-tert-butyl+H]^+$.

ME

Procedimiento general K: Síntesis del compuesto intermedio amino-oxazina protegida con Boc XXIV

Se enfría a 0°C una solución de la amino-oxazina XXXIII (4,5 mmoles) en diclorometano (9 ml) y se trata por goteo con ácido trifluoracético (0,69 ml, 9 mmoles). Se agita la solución a 0°C durante una noche. Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Para completar la transformación, se enfría de nuevo la mezcla reaccionante a 0°C, se le añade otro equivalente de ácido trifluoracético y se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente. Pasadas 4 horas se vierte la solución sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación del producto en bruto mediante cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano y acetato de etilo se obtiene la amino-oxazina XXIV junto con material de partida y la amino-oxazina X.



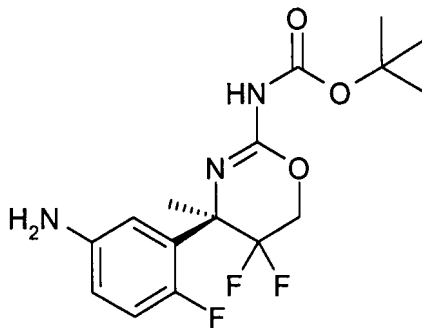
15

Compuesto intermedio XXIV-1 ($R^2 = F$; $R^3 = Me$; R^4 y $R^5 = H$): a partir del [(R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-dicarbamato de bis-tert-butilo (compuesto intermedio XXIII-1) (2,2 g, 4,5 mmoles) se obtiene el producto, [(R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-carbamato de tert-butilo (0,96 g) en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 388,1$ $[M-H]^-$.

20

Procedimiento general L: Síntesis del compuesto intermedio diamina XXV
(a partir de los compuestos nitro XXIV)

En atmósfera inerte, a una solución del compuesto nitro XXIV (3,42 mmoles) (compuesto intermedio XXIII-1) en una mezcla de etanol (33 ml) y tetrahydro-
5 furano (33 ml) se le añade a 23°C paladio sobre carbón (133 mg, 1,25 mmoles). Se somete la mezcla a vacío y se hace burbujear hidrógeno a través de la misma, tres veces, y después se agita durante una noche. Una vez finalizada la reacción se filtra la mezcla y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash empleando como eluyente un gradiente de heptano
10 y acetato de etilo, de este modo se obtiene la diamina protegida con Boc XXV.



Compuesto intermedio XXV-1 ($R^2 = F$; $R^3 = Me$; R^4 y $R^5 = H$): a partir del [(R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-
carbamato de tert-butilo (1,33 g, 3,42 mmoles) se obtiene el producto, el [(R)-4-(5-
15 amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-carbamato de tert-butilo (0,83 g) en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 358,0 [M-H]^+$.

Los ejemplos que siguen se ajustan a un grupo básico. En función de las condiciones de reacción y purificación se aíslan en forma de base libre, de sal, o de ambas: base libre y sal.

20 Ejemplo 1

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 399,2 [M+H]^+$.

5 Ejemplo 2

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-fluor-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-fluor-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 383,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 3

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 3-cloro-piridina-2-carboxílico

15 Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 3-cloro-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ISP): $m/z = 399,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 4

20 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 3,5-difluor-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 3,5-difluor-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compues-
25 to epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ISP): $m/z = 401,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 5

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 3-cloro-5-trifluor-metil-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 467,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 6

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 3-trifluor-metil-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 3-trifluormetil-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ISP): $m/z = 433,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 7

3-cloro-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-fluor-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 3-cloro-5-fluor-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ISP): $m/z = 417,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 8

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 3,5-

dicloro-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ISP): $m/z = 433,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 9

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-
5 fenil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ISP): $m/z = 365,2 [M+H]^+$.

10 Ejemplo 10

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-
fenil]-amida del ácido 3-fluor-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 3-
15 fluor-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ISP): $m/z = 383,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 11

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-
fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico y ejemplo 11a): clorhidrato de
20 la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-
ciano-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto
25 epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ISP): $m/z = 390,2 [M+H]^+$. Después de la disolución en etanol y el posterior tratamiento con ácido clorhídrico (1 N), se concentra y se vuelve a disolver el residuo en agua y se concentra. Se obtiene el

clorhidrato de la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico en forma de sólido blanco.

Ejemplo 12

5 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-cloro-pirimidina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-cloro-pirimidina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ISP): $m/z = 400,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 13

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-cloro-3-metil-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ISP): $m/z = 413,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 14

20 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ISP): $m/z = 463,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 15

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-fluor-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-cloro-3-fluor-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ISP): $m/z = 463,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 16

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-trifluor-metil-pirimidina-2-carboxílico

10 Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-trifluormetil-pirimidina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 434,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 17

15 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-trifluor-metil-pirazina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-trifluormetil-pirazina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el
20 compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 434,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 18

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el
25

compuesto epigrafiado en forma de material amorfo incoloro. EM (ISP): $m/z = 402,3$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 19

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio XI-2) con el ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 427,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 20

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico y ejemplo 20a): clorhidrato de la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio XI-2) con el ácido 3-cloro-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 495,1$ $[M+H]^+$. Después del tratamiento del compuesto epigrafiado con ácido clorhídrico en dioxano (4 N), se concentra y se tritura con éter de dietilo, obteniéndose el clorhidrato de la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico en forma de sólido blanco.

Ejemplo 21

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio XI-2) con el
5 ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca mate. EM (ISP): m/z = 418,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridina-2-carboxílico y ejemplo 22 a):
10 clorhidrato de la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio XI-2) con el
15 ácido 3-cloro-5-ciano-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridina-2-carboxílico que después se trata con ácido clorhídrico en dioxano (4 N), se concentra y se tritura con éter de dietilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM
20 (ISP): m/z = 452,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico y ejemplo 23a): clorhidrato de la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico
25

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio XI-2) con el

ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico que después se trata con ácido clorhídrico en dioxano (4 N), se concentra y se tritura con éter de dietilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): m/z = 461,2 $[M+H]^+$, 463,1 $[M+2+H]^+$.

Ejemplo 24

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-fluor-piridina-2-carboxílico

10 Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio XI-2) con el ácido 5-cloro-3-fluor-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (ISP): m/z = 445,2 $[M+H]^+$, 447,2 $[M+2+H]^+$.

Ejemplo 25

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-tri-fluormetil-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio XI-2) con el
20 ácido 5-trifluor-metil-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (ISP): m/z = 461,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-fluor-metoxi-piridina-2-carboxílico

25 Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio XI-2) con el

ácido 5-fluormetoxi-piridina-2-carboxílico (CAS-1174321-03-9, WO 2009/091016) con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 441,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 27

5 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-di-fluormetoxi-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio XI-2) con el ácido 5-difluor-metoxi-piridina-2-carboxílico (CAS-1174323-34-2, WO 2009/091016) con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 459,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 28

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-(2,2-difluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico

15 Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio XI-2) con el ácido 5-(2,2-di-fluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico (CAS-1097730-45-4, WO 2009/091016) con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 473,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 29

20 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio XI-2) con el ácido 5-(2,2,2-tri-fluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 491,2 [M+H]^+$.

25

El ácido 5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico se obtiene de la siguiente manera:

a) 5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxilato de metilo

En atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente se trata una solución
 5 del 5-hidroxi-piridina-2-carboxilato de metilo (200 mg, 1,31 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) con hidruro sódico (dispersión al 55% en aceite, 64 mg). Una vez finalizado el desprendimiento de gas, se enfría la suspensión a 0°C y se le añade el trifluor-metanosulfonato de 2,2,2-trifluor-etilo (364 mg, 1,57 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas se ha consumido un
 10 50% del material de partida. Se añaden 364 mg más de trifluor-metanosulfonato de 2,2,2-trifluor-etilo y pasados 30 minutos se completa la reacción. Para la separación, se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de carbonato sódico y se extrae con acetato de etilo (3 x). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice
 15 empleando como eluyente una mezcla 3:1 de heptano y acetato de etilo. Se obtiene el 5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco (216 mg, 70% del rendimiento teórico). EM (ISP): $m/z = 236,3 [M+H]^+$.

b) ácido 5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico

20 En atmósfera de nitrógeno se trata una solución del 5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxilato de metilo (216 mg, 0,92 mmoles) en metanol (1 ml) con una solución de hidróxido de litio monohidratado (78 mg, 1,84 mmoles) en metanol (0,1 ml). Después de agitar durante 2 horas se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida. Se trata el residuo con ácido clorhídrico (1 N), se filtra el material sólido, se lava con agua y finalmente se seca con alto vacío. Se obtiene el
 25 ácido 5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (125 mg, 61% del rendimiento teórico).

Ejemplo 30

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-piridina-2-carboxílico y ejemplo 30a): clorhidrato de la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio XI-2) con el ácido 5-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-piridina-2-carboxílico que después se trata con ácido clorhídrico en dioxano (4 N), se concentra y se tritura con éter de dietilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): $m/z = 523,3 [M+H]^+$.

El ácido 5-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-piridina-2-carboxílico se obtiene de la siguiente manera:

a) 5-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-piridina-2-carboxilato de metilo

Se trata una solución del 5-hidroxi-piridina-2-carboxilato de metilo (2,0 g, 13,1 mmoles) en acetona (40 ml) con carbonato potásico (5,415g, 39,2 mmoles) y trifluor-metanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluorpropilo. Después de 4 horas agitando a temperatura ambiente se diluye la suspensión con éter de dietilo. Después de la filtración, se concentra la solución y se purifica el sólido amarillo por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 30:70. Se obtiene el 5-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-piridina-2-carboxilato de metilo en forma de sólido ligeramente amarillo (3,49 g, 76% del rendimiento teórico). EM (ISP): $m/z = 468,1 [M+H]^+$.

b) ácido 5-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-piridina-2-carboxílico

De manera similar a la descrita en el ejemplo 29b), por hidrólisis del 5-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-piridina-2-carboxilato de metilo con hidróxido de litio se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (94% del rendimiento teórico). EM (ISP): $m/z = 253 [M]^+$.

5 Ejemplo 31

N-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-6-ciclopropil-metoxi-nicotinamida

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio XI-2) con el
10 ácido 6-ciclopropil-metoxi-nicotínico (CAS-1019546-29-2, WO 2008/130320) con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 463,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 32

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-
15 fluor-fenil]-amida del ácido 5-cloro-pirimidina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio XI-2) con el ácido 5-cloro-pirimidina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 428,2 [M+H]^+$.

20 Ejemplo 33

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-
fluor-fenil]-amida del ácido 5-tri-fluormetil-pirimidina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio XI-2) con el
25 ácido 5-trifluor-metil-pirimidina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 462,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 34

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio XI-2) con el
5 ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 408,3$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 35

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-tri-fluormetil-pirazina-2-carboxílico y ejemplo 35a):
10 clorhidrato de la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-tri-fluormetil-pirazina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio XI-2) con el
15 ácido 5-trifluor-metil-pirazina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla. Después se trata con ácido clorhídrico en dioxano (4 N), se evapora y se tritura con éter de dietilo, se obtiene el clorhidrato de la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-trifluormetil-pirazina-2-
20 carboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 462,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 36

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-ciclo-propilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

25 Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio XI-2) con el ácido 5-ciclopropil-metoxi-pirazina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se

obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 464,3 [M+H]^+$.

El ácido 5-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico se obtiene de la siguiente manera:

- 5 Se trata una solución del ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico (1,5 g, 9,46 mmoles) en sulfóxido de dimetilo seco (5 ml) con ciclopropil-metanol (1,15 ml, 14,1 mmoles) e hidróxido potásico en polvo (2,12 g, 37,8 mmoles). En un recipiente para microondas se irradia la mezcla a 80°C durante 45 minutos. Con el fin de completar la transformación se continúa la irradiación a 80°C durante 45 minutos
- 10 más. Para la separación se trata la mezcla reaccionante con una solución de ácido cítrico (al 10%) y se extrae con acetato de etilo (5 x 30 ml) y después con una mezcla 20:80 de metanol y diclorometano (200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se concentran a presión reducida y finalmente se liofilizan para eliminar el sulfóxido de dimetilo residual. Se sigue purificando por
- 15 cromatografía flash a través de gel de sílice, obteniéndose el ácido 5-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (1,83 g, 27% del rendimiento teórico). EM (ISP): $m/z = 195 [M+H]^+$.

Ejemplo 37

- 20 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 6-cloro-piridazina-3-carboxílico y ejemplo 37a): clorhidrato de la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 6-cloro-piridazina-3-carboxílico

- 25 Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio XI-2) con el ácido 6-cloro-piridazina-3-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 6-cloro-piridazina-3-carboxílico que después se trata con

ácido clorhídrico en dioxano (4 N), se concentra y se tritura con éter de dietilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 428,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 38

5 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 1-di-fluormetil-1H-pirazol-3-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio XI-2) con el ácido 1-difluor-metil-1H-pirazol-3-carboxílico con arreglo al procedimiento I se
10 obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 432,2$.

Ejemplo 39

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridina-2-carboxílico

15 Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 3-cloro-5-ciano-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 424,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 40

20 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-ciclo-propiletinil-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-ciclopropiletinil-piridina-2-carboxílico (CAS-1174322-62-3, WO 2009/091016) con
25 arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 429,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 41

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-difluor-metoxi-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-difluormetoxi-piridina-2-carboxílico (CAS-1174323-34-2, WO 2009/091016) con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 431,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 42

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-fluor-metoxi-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-fluormetoxi-piridina-2-carboxílico (CAS-1174321-03-9, WO 2009/091016) con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 413,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 43

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-(2,2,3,3-tetra-fluor-propoxi)-piridina-2-carboxílico [ejemplo 30a), b)] con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 495,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 44

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-(2,2,3,3,3-penta-fluor-propoxi)-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): m/z =

5 513,1 [M+H]⁺.

El ácido 5-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridina-2-carboxílico se obtiene de la siguiente manera:

a) De manera similar a la descrita en el ejemplo 30 a), por alquilación del 5-hidroxi-piridina-2-carboxilato de metilo con carbonato potásico y trifluor-
10 metanosulfonato de 2,2,3,3,3-pentafluorpropilo se obtiene el 5-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridina-2-carboxilato de metilo en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ISP): m/z = 285 [M]⁺.

b) De manera similar a la descrita en el ejemplo 30 b), por hidrólisis del 5-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridina-2-carboxilato de metilo con hidróxido de litio
15 se obtiene el ácido 5-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-piridina-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM (ISP): m/z = 271 [M+H]⁺.

Ejemplo 45

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-(2,2-di-fluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico

20 Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-(2,2-difluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico (CAS-1097730-45-4, WO 2009/ 091016) con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): m/z = 445,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 46

25 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-ciclo-propilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 36) con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z =$
5 436,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 47

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-
10 5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 400,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 48

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-
15 fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-pirazina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 3,5-dicloro-pirazina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 434,1 [M+H]^+$,
20 436,1 $[M+2+H]^+$.

Ejemplo 49

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4,5-difluor-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2,3-difluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-
25 5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio XI-2) con el ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto

epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 408,3$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 50

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-cloro-
5 fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-cloro-fenil)-5,5-difluor-4-metil-
5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-3) con el ácido 5-
cloro-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto
epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): $m/z = 415,2$ $[M+H]^+$, 417,1
10 $[M+2+H]^+$.

Ejemplo 51

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-cloro-
fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-cloro-fenil)-5,5-difluor-4-metil-
15 5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-3) con el ácido 5-
ciano-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto
epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): $m/z = 406,3$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 52

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-fenil]-
20 amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(3-amino-fenil)-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-
dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-4) con el ácido 5-cloro-
piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epi-
grafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): $m/z = 381,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 53

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-fenil]-
amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(3-amino-fenil)-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-4) con el ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): $m/z = 372,1 [M+H]^+$.

5 Ejemplo 54

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado. EM (ISP): $m/z = 463,1 [M+H]^+$.

El ácido 3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico se obtiene de la siguiente manera:

a) a una solución del 3-hidroxi-piridina-2-carboxilato de metilo (200 mg, 1,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se le añade a 22°C el hidruro sódico (al 55% en aceite, 64 mg) y se continúa agitando hasta el cese de la formación de gas. Se enfría la suspensión a 0°C, se trata con trifluormetanosulfonato de trifluoretilo (728 mg) y se continúa agitando a 22°C durante 2 horas. Se reparte la mezcla entre una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo, se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente n-heptano y acetato de etilo (3:1), obteniéndose el 3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxilato de metilo en forma de aceite verde pálido. Masa (calculada) $C_9H_8F_3NO_3 = 235,16$; (hallada) $[M+H]^+ = 236$.

25 b) se trata una solución del 3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxilato de metilo (216 mg, 0,9 mmoles) en metanol (1 ml) con una solución de hidróxido de litio (78 mg, 3,3 mmoles) en agua (0,1 ml) y se continúa agitando a 22°C durante 2

horas. Se concentra la solución y se tritura el residuo con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Se filtra la suspensión, se lava el residuo con agua y se seca, obteniéndose el ácido 3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico en forma de sólido incoloro. Masa (calculada) $C_8H_6F_3NO_3 = 221,14$; (hallada) $[M-H]^- = 220$.

5 Ejemplo 55

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido oxazol-4-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido oxazol-4-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 353,3 [M-H]^-$.

Ejemplo 56

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 2-etil-oxazol-4-carboxílico

15 Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 2-etil-oxazol-4-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón. EM (ISP): $m/z = 383,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 57

20 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 2-cloro-metil-oxazol-4-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 2-clorometil-oxazol-4-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro. EM (ISP): $m/z = 403,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 58

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 369,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 59

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico

10 Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 383,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 60

15 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 2-metil-5-trifluormetil-oxazol-4-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 2-metil-5-trifluor-metil-oxazol-4-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (ISP): $m/z = 437,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 61

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 4-metil-isoxazol-3-carboxílico

25 Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 4-

metil-isoxazol-3-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 369,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 62

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-
5 fenil]-amida del ácido 5-isopropil-oxazol-4-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-isopropil-oxazol-4-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 397,2 [M+H]^+$.

10

Ejemplo 63

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-
fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 1-
15 metil-1H-pirazol-3-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 368,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 64

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-
fenil]-amida del ácido 1-difluor-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

20

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 1-difluormetil-1H-pirazol-3-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 404,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 65

25

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-
fenil]-amida del ácido 4-cloro-2H-pirazol-3-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 4-cloro-2H-pirazol-3-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado. EM (ISP): $m/z = 388,1 [M+H]^+$.

5 Ejemplo 66

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 4-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 4-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (CAS-82231-51-4; B. Pelcman y col., WO 2006/032851) con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 368,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 67

15 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 4-cloro-5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 4-cloro-5-ciclo-propil-2H-pirazol-3-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z =$
20 428,3 $[M+H]^+$.

El ácido 4-cloro-5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carboxílico se obtiene de la siguiente manera:

a) a una solución del 5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo (202 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añade a 0°C la N-clorosuccinimida (199
25 mg) y se continúa agitando a 22°C durante 15 horas. Para la separación, se reparte la mezcla entre agua y acetato de etilo, se seca la fase orgánica, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando co-

mo eluyente una mezcla 8:1 de n-heptano y acetato de etilo, obteniéndose el 4-cloro-5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo (215 mg) en forma de líquido amarillo pálido. EM (ISP): $m/z = 215,2 [M+H]^+$.

- b) a una solución del 4-cloro-5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo (210 mg) en dioxano (4 ml) se le añade a 22°C una solución de hidróxido sódico (3,0 M, 0,65 ml) y se continúa agitando a 22°C durante 15 horas y a 60°C durante 3 horas. Para la separación, se reparte la mezcla entre ácido clorhídrico acuoso (1,0 M) y acetato de etilo, se seca la fase orgánica y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (161 mg) en forma de sólido amarillo pálido. EM (ISP): $m/z = 184,8 [M-H]^-$.

Ejemplo 68

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 4-cloro-1-(2,2-difluor-etil)-1H-pirazol-3-carboxílico

- Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 4-cloro-1-(2,2-di-fluor-etil)-1H-pirazol-3-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado. EM (ISP): $m/z = 452,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 69

- formiato de la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-tri-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-etil-oxazol-4-carboxílico

- Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-etil-oxazol-4-carboxílico (CAS-898227-93-5) con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado después de la purificación por HPLC preparativa en forma de espuma incolora. EM (ISP): $m/z = 383,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 70

formiato de la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico (CAS-917828-31-0) con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado después de la purificación por HPLC preparativa en forma de espuma incolora. EM (ISP): m/z = 395,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 71

10 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 4-cloro-1-difluor-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (CAS-917828-31-0) con arreglo al
15 procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): m/z = 438,1 [M+H]⁺.

El ácido 4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-carboxílico se obtiene de la siguiente manera:

a) 1-difluormetil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

20 Se enfría a 0°C una solución del ácido 1-difluormetil-1H-pirazol-3-carboxílico (CAS-925179-02-8) (500 mg, 3,1 mmoles) en metanol (18 ml) y se trata con ácido sulfúrico (98%, 0,2 ml, 3,1 mmoles). Se calienta la mezcla a reflujo durante 2 horas. Para la separación, se enfría la solución y se concentra a presión reducida. Se reparte el residuo entre acetato de etilo (25 ml) y agua (30 ml). Se
25 separa la fase orgánica, se lava con agua hasta que la fase acuosa tenga un pH neutro. Después de secar con sulfato sódico, se concentra la fase orgánica a presión reducida. Se obtiene el 1-difluor-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo en

forma de líquido incoloro (535 mg, 99% del rendimiento teórico) de pureza suficiente para utilizarse en el paso siguiente sin más purificación. EM (ISP): $m/z = 177,1 [M+H]^+$.

b) 4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

5 Se calienta a 50°C durante una noche una mezcla del 1-difluormetil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (535 mg, 3 mmoles) y la N-cloro-succinimida (1,22 g, 9,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml). Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca con sulfato sódico y finalmente se concentra a presión reducida. Se purifica el material amarillento en bruto por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 3:1 de ciclohexano y acetato de etilo. Se obtiene el 4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco (540 mg, 84% del rendimiento teórico). EM (ISP): $m/z = 209,9 [M]^+$.

15 c) ácido 4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se trata a temperatura ambiente una solución del 4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (540 mg, 2,6 mmoles) en tetrahydrofurano (18 ml) con una solución de hidróxido de litio (135 mg, 5,6 mmoles) en una mezcla 1:1 de agua y metanol (12 ml). Pasada 1 hora se completa la reacción y se evaporan los disolventes a presión reducida. Se disuelve el residuo en agua (10 ml) y se acidifica con ácido clorhídrico (2 M). Se extrae con acetato de etilo, se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose un sólido blanco (555 mg) que se tritura con pentano (10 ml). Se filtra el material sólido, se lava con pentano y se seca. Después de secar a presión reducida se obtiene el ácido 4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-carboxílico en forma de sólido blanco (477 mg, 95% del rendimiento teórico). EM (ISP): $m/z = 195,0 [M-H]^-$.

Ejemplo 72

2-[[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida} y 5-amida del ácido piridina-2,5-dicarboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-carbamoil-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 408,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 73

N-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-acetamida

10 Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido acético con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 302,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 74

15 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido (RS)-2,2-difluor-ciclopropanocarboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido (RS)-2,2-difluor-ciclopropanocarboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ISP): $m/z = 364,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 75

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 1-trifluor-metil-ciclopropanocarboxílico

25 Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 1-

trifluormetil-ciclopropanocarboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ISP): $m/z = 396,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 76

2,2,2-trifluoracetato de la (R)-N-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-metil-propionamida

a) {(R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-((R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-carbamato de tert-butilo

10 Se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos una solución del ácido (R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-metil-propiónico (CAS-44864-47-3) (20 mg, 0,125 mmoles) en la N,N-dimetilformamida (1 ml), el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (66 mg, 0,167 mmoles) y la diisopropiletilamina (35 mg, 0,267 mmoles). Posteriormente se añade el [(R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-carbamato de tert-butilo (30 mg, 0,063 mmoles) (compuesto intermedio XXV-1) y se continúa agitando a temperatura ambiente durante una noche. Para la separación, se añade ácido fórmico a la mezcla reaccionante incompleta, se divide la mezcla en dos porciones y se inyecta directamente en una columna de HPLC preparativa empleando como eluyente un gradiente de agua (+ 0,1% de ácido fórmico)/acetonitrilo de 90/10 a 5/95. Se obtiene el {(R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-((R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-carbamato de tert-butilo en forma de sólido amorfo incoloro (8 mg, 25% del rendimiento teórico). EM (ISP): $m/z = 500,2 [M+H]^+$.

25 b) 2,2,2-trifluoracetato de la (R)-N-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-metil-propionamida

Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora una solución del {(R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-((R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-metil-propionil-amino)-fenil]-4-metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-carbamato de tert-butilo (8 mg, 0,016 mmoles) en ácido 2,2,2-trifluoracético. Posteriormente, se concentra la mezcla
5 reaccionante a presión reducida y se mantiene con alto vacío durante una noche, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en rendimiento cuantitativo. EM (ISP): $m/z = 400,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 77

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-
10 fenil]-amida del ácido 4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-carboxílico (CAS512810-20-7) con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP):
15 $m/z = 416,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 78

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 4-cloro-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-pirazol-3-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-
20 5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 4-cloro-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-pirazol-3-carboxílico (CAS-1006448-63-0) con arreglo al procedimiento I se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 470,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 79

25 formiato de la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 2-fluormetil-oxazol-4-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 2-fluormetil-oxazol-4-carboxílico con arreglo al procedimiento I y después por purificación mediante HPLC preparativa se obtiene el compuesto epigrafiado en forma
5 de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 387,1 [M+H]^+$.

Se obtiene el ácido 2-fluormetil-oxazol-4-carboxílico de la siguiente manera:

a) 2-fluormetil-oxazol-4-carboxilato de metilo

Se trata una solución del 2-(clorometil)oxazol-4-carboxilato de metilo
10 (CAS-208465-72-9) (150 mg, 0,85 mmoles) en acetonitrilo (4,27 ml) con el fluoruro de tetra-n-butil-amonio (2,56 ml, 2,56 mmoles). La solución azul vira al anaranjado y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Para la separación, se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se
15 secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash de gel de sílice-NH₂ empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100/0 a 50/50. Se obtiene el 2-fluormetil-oxazol-4-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco (64 mg, 47% del rendimiento teórico). EM (ISP): $m/z = 160,1 [M+H]^+$.

20 b) ácido 2-fluormetil-oxazol-4-carboxílico

De manera similar a la descrita en el ejemplo 71 c), por hidrólisis del 2-fluormetil-oxazol-4-carboxilato de metilo con hidróxido de litio se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (70% del rendimiento teórico). EM (ISP): $m/z = 144,1 [M-H]^-$.

25 Ejemplo 80

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido furano-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido furano-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I y después por purificación mediante HPLC preparativa se obtiene el compuesto epigrafiado. EM (ISP): m/z =
5 354,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 81

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-nitro-furano-2-carboxílico

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-
10 5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-nitro-furano-2-carboxílico (CAS-645-12-5) con arreglo al procedimiento I y después por purificación mediante HPLC preparativa se obtiene el compuesto epigrafiado. EM (ISP): m/z = 399,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 82

15 (E)-N-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-3-furan-2-il-acrilamida

Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido (E)-3-furan-2-il-acrílico con arreglo al procedimiento I y después por purificación me-
20 diante HPLC preparativa se obtiene el compuesto epigrafiado. EM (ISP): m/z = 380,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 83

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1-oxi-piridina-2-carboxílico

25 Por condensación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio XI-1) con el ácido 5-ciano-1-oxi-piridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento I se obtiene el com-

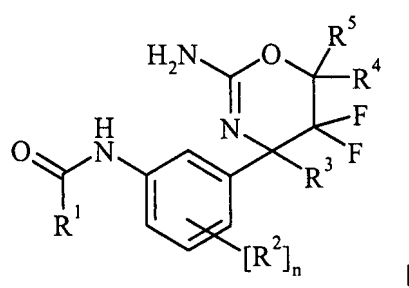
puesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 406,2$ $[M+H]^+$.

El ácido 5-ciano-1-oxi-piridina-2-carboxílico se obtiene de la siguiente manera:

- 5 Se enfría a 0°C una suspensión del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico (100 mg, 0,68 mmoles) en acetonitrilo (1,5 ml) y se trata a 0-4°C durante 64 horas con urea-peróxido de hidrógeno (133 mg, 1,42 mmoles) y anhídrido trifluoracético (289 mg, 1,38 mmoles). Para la separación, se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución de tiosulfato sódico (al 10% en agua, 10 ml) y se agita durante
- 10 10 minutos. Después de la dilución con agua, se filtra la mezcla y se lava el residuo con agua. Se reúnen las fases acuosas, se filtran de nuevo y se extraen tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (42 mg, 38 % del rendimiento teórico). Se extrae de
- 15 nuevo la fase acuosa con una mezcla 9:1 de diclorometano y etanol, se seca con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose otra fracción del compuesto epigrafiado puro en forma de sólido blanco (11 mg, 10% del rendimiento teórico). EM (ISP): $m/z = 165,2$ $[M+H]^+$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I,



en la que

- 5 R¹ se elige entre el grupo formado por
- i)arilo,
 - ii)arilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior y alquilo inferior,
 - 10 rior,
 - iii)heteroarilo y
 - iv)heteroarilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre amido, ciano, ciano-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquenilo inferior, cicloalquil-alquinilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, cicloalquil-alcoxi inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquenilo inferior, alquilo inferior, alquilo inferior y nitro;
 - 15 nilo inferior, alquilo inferior y nitro;
 - v)alquilo inferior,
 - vi)alquilo inferior sustituido por 1-5 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, halógeno, hidrox
 - 20 tre ciano, halógeno, hidrox
 - vii)alquenilo inferior,
 - viii)alquenilo inferior sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior,

halógeno-alquilo inferior, heteroarilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior y alquilo inferior,

ix)cicloalquilo,

5 x)cicloalquilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior y alquilo inferior,

R² se elige entre el grupo formado por

- 10 i) hidrógeno,
ii) halógeno y
iii) alquilo inferior;

R³ es alquilo inferior;

R⁴ se elige entre el grupo formado por

- 15 i) hidrógeno y
ii) alquilo inferior;

R⁵ se elige entre el grupo formado por

- i) hidrógeno y
ii) alquilo inferior;

n es el número 0, 1 ó 2;

20 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que

R¹ se elige entre el grupo formado por

- i)heteroarilo y
25 ii)heteroarilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre amido, ciano, ciano-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquenilo inferior, cicloalquil-alquinilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, cicloalquil-alcoxi inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo infe-

rior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alqueno inferior, alquilo inferior, alquilo inferior y nitro;

iii)alquilo inferior,

iv)alquilo inferior sustituido por 1-5 sustituyentes elegidos individualmente en-

5 tre ciano, halógeno, hidroxí y alcoxi inferior;

v)alqueno inferior,

vi)alqueno inferior sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente

entre ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior,

halógeno-alquilo inferior, heteroarilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo

10 inferior y alquilo inferior,

vii)cicloalquilo,

viii)cicloalquilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre

ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halóge-

no-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior y alquilo

15 inferior,

R^2 se elige entre el grupo formado por

i)hidrógeno,

ii)halógeno y

iii)alquilo inferior;

20 R^3 es alquilo inferior;

R^4 se elige entre el grupo formado por

i)hidrógeno y

ii)alquilo inferior;

R^5 se elige entre el grupo formado por

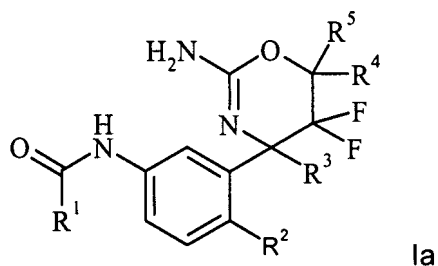
25 i)hidrógeno y

ii)alquilo inferior;

n es el número 0, 1 ó 2;

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de la fórmula la según la reivindicación 1,



en la que

- 5 R¹ se elige entre el grupo formado por
 - i)arilo,
 - ii)arilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior y alquilo infe-
 - 10 rior,
 - iii)heteroarilo y
 - iv)heteroarilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior y alquilo infe-
 - 15 rior;
- R² se elige entre el grupo formado por
 - i)hidrógeno,
 - ii)halógeno y
 - iii)alquilo inferior;
 - 20 R³ es alquilo inferior;
 - R⁴ se elige entre el grupo formado por
 - i)hidrógeno y
 - ii)alquilo inferior;

R⁵ se elige entre el grupo formado por

- i)hidrógeno y
- ii)alquilo inferior;

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R¹ se elige entre el grupo formado por

- i)1H-pirazolilo opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre cicloalquilo, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior,

- 10 ii)cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre halógeno y halógeno-alquilo inferior,

- iii)alquenilo inferior opcionalmente sustituido por heteroarilo,

- iv)alquilo inferior opcionalmente sustituido por 1-5 sustituyentes elegidos individualmente entre halógeno y hidroxilo,

- 15 v)furilo opcionalmente sustituido por nitro,

- vi)isoxazolilo opcionalmente sustituido por 1-2 alquilo inferior,

- vii)oxazolilo opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre cicloalquilo, halógeno-alquilo inferior y alquilo inferior,

- viii)pirazinilo opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre cicloalquil-alcoxi inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior y alquilo inferior,

20

- ix)pirazolilo opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre halógeno y alquilo inferior,

- x)piridazinilo opcionalmente sustituido por 1-2 halógeno,

25

- xi)piridinilo opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre amido, ciano, cicloalquil-alcoxi inferior, cicloalquil-

alquinilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior y halógeno-alcoxi inferior; y

xii)pirimidinilo opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre halógeno y halógeno-alquilo inferior.

5 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R¹ se elige entre el grupo formado por

i)piridinilo,

ii)pirazolilo,

iii)pirazinilo,

10 iv)pirimidinilo, y

v)piridinilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, halógeno, y halógeno-alquilo inferior.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R¹ se elige entre el grupo formado por

15 (2,2,2-trifluoretoksi)-piridin-2-ilo, (ciclopropilmetoxi)-pirazin-2-ilo, (trifluormetil)-pirazin-2-ilo, 1-(difluor-metil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(trifluormetil)cicloprop-1-ilo, 1-furil-etenilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 2-(clorometil)-oxazol-4-ilo, 2-(fluormetil)oxazol-4-ilo, 2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-metil-2-etilo, 2,2-difluorcicloprop-1-ilo, 2,5-dimetiloxazol-4-ilo, 2-etiloxazol-4-ilo, 2-metil-5-(trifluor-metil)oxazol-4-ilo, 2-
20 metiloxazol-4-ilo, 3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-ilo, 3,5-dicloropirazin-2-ilo, 3,5-dicloro-piridin-2-ilo, 3,5-difluor-piridin-2-ilo, 3-cloro-5-ciano-piridin-2-ilo, 3-cloro-5-fluor-piridin-2-ilo, 3-cloro-5-tri-fluormetil-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-fluor-piridin-2-ilo, 3-trifluormetil-piridin-2-ilo, 4-cloro-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-3-ilo, 4-cloro-1-(2,2-di-fluoretil)-1H-pirazol-3-ilo, 4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-ilo, 4-
25 cloro-1-etil-1H-pirazol-3-ilo, 4-cloro-1H-pirazol-5-ilo, 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 4-cloro-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilo, 4-metil-1H-pirazol-5-ilo, 4-metil-isoxazol-3-ilo, 5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-ilo, 5-(2,2,3,3,3-pentafluorpropoxi)-piridin-2-ilo,

5-(2,2,3,3-tetrafluorpropoxi)-piridin-2-ilo, 5-(2,2-difluoretoxi)-piridin-2-ilo, 5-(ciclopropiletinil)-piridin-2-ilo, 5-(ciclo-propilmetoxi)pirazin-2-ilo, 5-(difluormetoxi)-piridin-2-ilo, 5-(fluormetoxi)-piridin-2-ilo, 5-(trifluormetil)-piridin-2-ilo, 5-amido-piridin-2-ilo, 5-cloro-3-fluor-piridin-2-ilo, 5-cloro-3-metil-piridin-2-ilo, 5-cloropirazin-
 5 2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-cloro-pirimidin-2-ilo, 5-ciano-piridin-2-ilo-1-óxido, 5-ciano-piridin-2-ilo, 5-ciclopropil-oxazol-4-ilo, 5-etil-oxazol-4-ilo, 5-fluormetoxi-piridin-2-ilo, 5-fluor-piridin-2-ilo, 5-isopropil-oxazol-4-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 5-nitro-fur-2-ilo, 5-trifluormetil-pirazin-2-ilo, 5-trifluormetil-pirimidin-2-ilo, 6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-3-ilo, 6-cloropiridazin-3-ilo, fur-2-ilo, metilo, oxazolilo y
 10 piridin-2-ilo.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R^1 se elige entre el grupo formado por 5-cloro-piridin-2-ilo, 3-cloro-5-trifluormetil-piridin-2-ilo, 3-cloro-5-fluor-piridin-2-ilo, 3,5-dicloro-piridin-2-ilo, 5-ciano-piridin-2-ilo, 5-cloro-3-fluor-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo y 3-cloro-5-trifluormetil-piridin-2-ilo.
 15

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que n es el número 1.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que R^2 es halógeno.

20 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en el que R^2 es flúor.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en el que R^3 es metilo.

25 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en el que R^4 es hidrógeno.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en el que R^4 es metilo.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en el que R⁵ es hidrógeno.

15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en el que R⁵ es metilo.

- 5 16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, elegido entre el grupo formado por
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
10 amida del ácido 5-fluor-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3-cloro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3,5-difluor-piridina-2-carboxílico,
- 15 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3-cloro-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3-trifluormetil-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
20 amida del ácido 3-cloro-5-fluor-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido piridina-2-carboxílico,
- 25 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3-fluor-piridina-2-carboxílico,

- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico,
clorhidrato de la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-
4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico,
- 5 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-cloro-pirimidina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
- 10 amida del ácido 5-cloro-3-metil-piridina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-(2,2,2-tri-fluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-cloro-3-fluor-piridina-2-carboxílico,
- 15 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-trifluormetil-pirimidina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-trifluormetil-pirazina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
- 20 amida del ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-
fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-
fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico,
- 25 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-
fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico,

- clorhidrato de la (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3-cloro-5-cianopicolinamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3-cloro-5-cianopicolinamida,
- 5 clorhidrato de la (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-tri-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3,5-dicloropicolinamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3,5-dicloropicolinamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-
- 10 fluorfenil)-5-cloro-3-fluorpicolinamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(trifluormetil)picolinamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(fluormetoxi)picolinamida,
- 15 (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluormetoxi)picolinamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2-difluoretoxi)-picolinamida,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-
- 20 fenil]-amida del ácido 5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico,
clorhidrato de la [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-piridina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-
- 25 fenil]-amida del ácido 5-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-piridina-2-carboxílico,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-6-(ciclopropilmetoxi)-nicotinamida,

- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cloropirimidina-2-carboxamida,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluorfenil]-amida del ácido 5-trifluor-metil-pirimidina-2-carboxílico,
- 5 (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metilpirazina-2-carboxamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(trifluormetil)pirazina-2-carboxamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(ciclopropilmetoxi)pirazina-2-carboxamida,
- 10 clorhidrato de la (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-tri-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-6-cloropiridazina-3-carboxamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-6-cloropiridazina-3-carboxamida,
- 15 (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridina-2-carboxílico,
(S)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-
- 20 (ciclopropiletinil)picolinamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluormetoxi)picolinamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(fluormetoxi)picolinamida,
- 25 (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2,3,3-tetrafluorpropoxi)-picolinamida,

- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-picolinamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2-difluoretoxi)picolinamida,
5 (S)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(ciclopropilmetoxi)pirazina-2-carboxamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cloropirazina-2-carboxamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-
10 3,5-dicloropirazina-2-carboxamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4,5-difluorfenil)-5-cianopicolinamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-clorofenil)-5-cloropicolinamida,
15 (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-clorofenil)-5-cianopicolinamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)fenil)-5-cloropicolinamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)fenil)-5-
20 cianopicolinamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3-(2,2,2-trifluoretoxi)-picolinamida,
(R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)oxazol-4-carboxamida,
25 (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-2-etiloxazol-4-carboxamida,

- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-2-(clorometil)oxazol-4-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida,
- 5 (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-2,5-dimetiloxazol-4-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-2-metil-5-(trifluormetil)oxazol-4-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-4-
- 10 metilisoxazol-3-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-isopropiloxazol-4-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 15 (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-4-cloro-1H-pirazol-5-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-4-
- 20 metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-4-cloro-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-4-cloro-1-(2,2-difluoretil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 25 formiato de la (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-etiloxazol-4-carboxamida,

- formiato de la (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-ciclopropil-oxazol-4-carboxamida,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- 5 (R)-N2-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)piridina-2,5-dicarboxamida,
- N-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-acetamida,
- N-(3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-
- 10 2,2-difluorciclopropano-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-1-(trifluormetil)ciclopropano-carboxamida,
- 2,2,2-trifluoracetato de la (R)-N-(3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-metilpropanamida,
- 15 (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- formiato de la (R)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-
- 20 4-fluorfenil)-2-(fluormetil)-oxazol-4-carboxamida,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido furano-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-amida del ácido 5-nitro-furano-2-carboxílico,
- 25 (E)-N-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-3-furan-2-il-acrilamida y

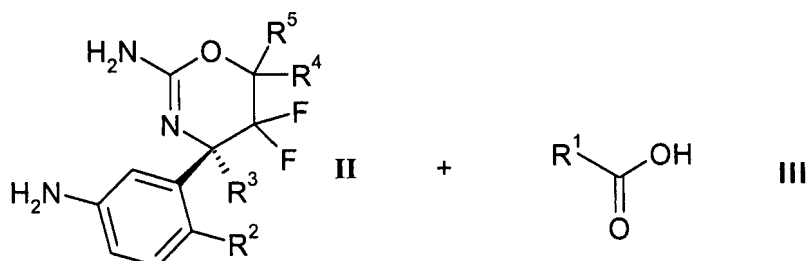
(R)-2-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenilcarbamoil)-5-cianopiridina 1-óxido,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16,
- 5 elegido entre el grupo formado por
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-fluor-piridina-2-carboxílico,
- 10 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3-cloro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3,5-difluor-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
15 amida del ácido 3-cloro-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3-trifluormetil-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3-cloro-5-fluor-piridina-2-carboxílico,
- 20 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
25 amida del ácido 3-fluor-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico,

- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-cloro-pirimidina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-cloro-3-metil-piridina-2-carboxílico,
- 5 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-(2,2,2-tri-fluor-etoxi)-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-cloro-3-fluor-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
10 amida del ácido 5-trifluormetil-pirimidina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-trifluormetil-pirazina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- 15 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-
fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico y
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-
fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico.
18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10,
- 20 elegido entre el grupo formado por
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3-cloro-5-tri-fluormetil-piridina-2-carboxílico,
- 25 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3-cloro-5-fluor-piridina-2-carboxílico,

- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico,
5 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
amida del ácido 5-cloro-3-fluor-piridina-2-carboxílico,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-
fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico y
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-
10 fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico.

19. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.



- 15 en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16.

20. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18, cuando se obtiene por el proceso definido en la reivindicación 19.

- 20 21. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

22. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18 para el uso como inhibidor de la actividad de la BACE1 y/o la BACE2.

23. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones de 1 a 18 para el uso como sustancia terapéuticamente activa destinada al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracterizados por niveles elevados de β -amiloides y/u oligómeros de β -amiloides y/o placas de β -amiloides y depósitos diversos, en especial de la enfermedad de Alzheimer.

24. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones de 1 a 18 para el uso como sustancia terapéuticamente activa destinada al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes, en especial la diabetes de tipo 2.

25. Un compuesto de la fórmula I según reivindicaciones de 1 a 18 para el uso como sustancia terapéuticamente activa destinada al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la trombosis arterial, las enfermedades autoinmunes/inflamatorias, el cáncer, por ejemplo el cáncer de mama, las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo el infarto de miocardio y la apoplejía, la dermatomiositis, el síndrome de Down, las enfermedades gastrointestinales, el glioblastoma multiforme, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Huntington, la miositis de cuerpos de inclusión (IBM), las reacciones inflamatorias, el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Kostmann, el lupus eritematoso, la miofascitis macrofágica, la artritis idiopática juvenil, la artritis granulomatosa, el melanoma maligno, el mieloma múltiple, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjogren, la ataxia espinocerebelar 1, la ataxia espinocerebelar 7, la enfermedad de Whipple o la enfermedad de Wilson.

26. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18 y un vehículo far-

macéuticamente aceptable y/o una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.

27. Uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18 para la fabricación de un medicamento destinado a inhibir
5 la actividad de la BACE1 y/o la BACE2.

28. Uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracterizados por niveles elevados de β -amiloides y/u oligómeros de β -amiloides y/o placas de
10 β -amiloides y depósitos diversos, en especial de la enfermedad de Alzheimer.

29. Uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes, en especial la diabetes de tipo
2.

15 30. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18 para el uso en la inhibición de la actividad de la BACE1 y/o de la BACE2.

31. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones de 1 a 18 para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracterizados por niveles elevados de β -amiloides y/u oligómeros de β -amiloides y/o placas de β -amiloides y depósitos diversos, en especial de la enfermedad de Alzheimer.
20

32. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones de 1 a 18 para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes, en especial
25 la diabetes de tipo 2.

33. Un método de uso para inhibir la actividad de la BACE1 y/o la BACE2, en especial para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y

trastornos caracterizados por niveles elevados de β -amiloides y/u oligómeros de β -amiloides y/o placas de β -amiloides y depósitos diversos, en especial de la enfermedad de Alzheimer, la diabetes o la diabetes de tipo 2, dicho método consiste en administrar un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18 a un ser humano o a un animal.

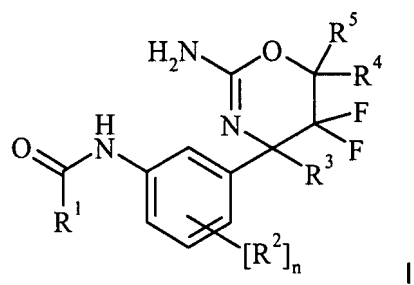
34. La invención tal como se ha descrito.

2-AMINO-5,5-DIFLUOR-5,6-DIHIDRO-4H-OXAZINAS COMO INHIBIDORES DE BACE1 Y/O BACE 2

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a derivados de la 2-amino-5,5-difluor-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-fenil]-amida de la fórmula I



que tienen actividad inhibidora de la BACE1 y/o de la BACE2, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como sustancias terapéuticamente activas. Los compuestos activos de la presente invención son útiles para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico p.ej. de la enfermedad de Alzheimer y de la diabetes de tipo 2.

SECTOR: Compuestos heterocíclicos que contienen dos o más anillos de seis miembros, en los que al menos un anillo tiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como los únicos heteroátomos del anillo, que presentan un doble enlace entre miembros del anillo o entre un miembro del anillo y un no miembro del anillo y que están enlazados por una cadena que contienen heteroátomos como enlaces de la cadena. Preparaciones medicinales que contienen ingredientes activos orgánicos que tienen anillos de seis miembros con al menos un nitrógeno y al menos un oxígeno como heteroátomos del anillo, por ejemplo oxazinas no condensadas que contienen anillos heterocíclicos adicionales.

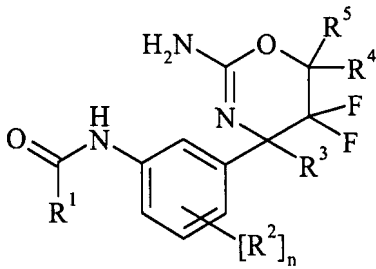
COLOMBIA

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACION SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 265/08	
(22) Fecha de solicitud: 06-07-12		(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Y SIENA BIOTECH S.P.A.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 09178983.4	(32) Fecha 11/12/09	(33) País EP
		(72) Inventor(es): BANNER, David; GUBA, Wolfgang; HILPERT, Hans; MAUSER, Harald; MAYWEG, Alexander V.; NARQUIZIAN, Robert; PINARD, Emmanuel; POWER, Eoin; ROGERS-EVANS, Mark; WOLTERING, Thomas y WOSTL, Wolfgang.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 11-07-12	(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 16-06-11	
	Fecha de presentación de la solicitud: 06-12-10	No. publicación: WO 2011/069934 A1	
	No. de solicitud: PCT/EP2010/068912		
(54) Título: "2-AMINO-5,5-DIFLUOR-5,6-DIHIDRO-4H-OXAZINAS COMO INHIBIDORES DE BACE1 Y/O BACE 2"			

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención se refiere a derivados de la 2-amino-5,5-difluor-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-fenil]-amida de la fórmula I



que tienen actividad inhibidora de la BACE1 y/o de la BACE2, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como sustancias terapéuticamente activas. Los compuestos activos de la presente invención son útiles para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico p.ej. de la enfermedad de Alzheimer y de la diabetes de tipo 2.

Sector: Compuestos heterocíclicos que contienen dos o más anillos de seis miembros, en los que al menos un anillo tiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como los únicos heteroátomos del anillo, que presentan un doble enlace entre miembros del anillo o entre un miembro del anillo y un no miembro del anillo y que están enlazados por una cadena que contienen heteroátomos como enlaces de la cadena. Preparaciones medicinales que contienen ingredientes activos orgánicos que tienen anillos de seis miembros con al menos un nitrógeno y al menos un oxígeno como heteroátomos del anillo, por ejemplo oxazinas no condensadas que contienen anillos heterocíclicos adicionales.

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
SUPERINTENDENCIA		TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD	
		DISEÑO INDUSTRIAL	
(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 06-07-12	
(51) Clasificación Internacional: C07D 265/08			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Y SIENA BIOTECH S.P.A.			
(72) Inventor(es): BANNER, David; GUBA, Wolfgang; HILPERT, Hans; MAUSER, Harald; MAYWEG, Alexander V.; NARQUIZIAN, Robert; PINARD, Emmanuel; POWER, Eoin; ROGERS-EVANS, Mark; WOLTERING, Thomas y WOSTL, Wolfgang.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
	09178983.4	11/12/09	EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 11-07-12		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 16-06-11	
Fecha de presentación de la solicitud: 06-12-10		No. publicación: WO 2011/069934 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2010/068912			
(54) Título: 2-AMINO-5,5-DIFLUOR-5,6-DIHIDRO-4H-OXAZINAS COMO INHIBIDORES DE BACE1 Y/O BACE 2.			



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 06-07-12

(51) Clasificación Internacional: C07D 265/08

(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Y SIENA BIOTECH S.P.A.

(72) Inventor(es): BANNER, David; GUBA, Wolfgang; HILPERT, Hans; MAUSER, Harald; MAYWEG, Alexander V.; NARQUIZIAN, Robert; PINARD, Emmanuel; POWER, Eoin; ROGERS-EVANS, Mark; WOLTERING, Thomas y WOSTL, Wolfgang.

(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

(32) Fecha

(33) País

09178983.4

11/12/09

EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 11-07-12

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

(87) Publicación internacional

Fecha de presentación de la solicitud: 06-12-10

Fecha: 16-06-11

No. Publicación: WO 2011/069934 A1

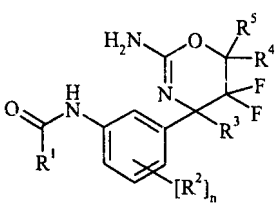
No. de solicitud: PCT/EP2010/068912

(54) Título: 2-AMINO-5,5-DIFLUOR-5,6-DIHI DRO-4H-OXAZINAS COMO INHIBIDORES DE BACE1 Y/O BACE 2.

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención se refiere a derivados de la 2-amino-5,5-difluor-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-fenil]-amida de la fórmula I



que tienen actividad inhibidora de la BACE1 y/o de la BACE2, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como sustancias terapéuticamente activas. Los compuestos activos de la presente invención son útiles para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico p.ej. de la enfermedad de Alzheimer y de la diabetes de tipo 2.

Sector: Compuestos heterocíclicos que contienen dos o más anillos de seis miembros, en los que al menos un anillo tiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como los únicos heteroátomos del anillo, que presentan un doble enlace entre miembros del anillo o entre un miembro del anillo y un no miembro del anillo y que están enlazados por una cadena que contienen heteroátomos como enlaces de la cadena. Preparaciones medicinales que contienen ingredientes activos orgánicos que tienen anillos de seis miembros con al menos un nitrógeno y al menos un oxígeno como heteroátomos del anillo, por ejemplo oxazinas no condensadas que contienen anillos heterocíclicos adicionales.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 June 2011 (16.06.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/069934 A1

PCT

(51) International Patent Classification:

C07D 265/08 (2006.01) A61K 31/535 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) A61K 31/5355 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2010/068912

(22) International Filing Date:

6 December 2010 (06.12.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

09178983.4 11 December 2009 (11.12.2009) EP

(71) Applicants (for all designated States except US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH). SIENA BIOTECH S.P.A. [IT/IT]; Strada del Petriccio e Belriguardo, 35, I-53100 Siena (IT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BANNER, David [GB/CH]; Neubadstrasse 129, CH-4054 Basel (CH). GUBA, Wolfgang [DE/DE]; Am Ruettacker 3, 79379 Muellheim (DE). HILPERT, Hans [CH/CH]; Gustav Bay-Strasse 34, CH-4142 Muenchenstein (CH). MAUSER, Harald [DE/CH]; Muttenserstrasse 43, CH-4127 Birsfelden (CH). MAYWEG, Alexander, V. [DE/CH]; Martinsgasse 8, CH-4051 Basel (CH). NARQUIZIAN, Robert [FR/FR]; 37 rue de Wahlbach, F-68130 Zaessingue (FR). PINARD, Emmanuel [FR/FR]; 7 rue de Pujo, F-68480 Linsdorf (FR). POWER, Eoin [IE/IT]; Strada del Petriccio e Belriguardo, 35, I-53100 Siena (IT).

ROGERS-EVANS, Mark [GB/CH]; Rosenweg 6, CH-4103 Bottmingen (CH). WOLTERING, Thomas [DE/DE]; Jaegerhaeusleweg 57, 79104 Freiburg (DE). WOSTL, Wolfgang [DE/DE]; Im Strick 2, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE).

(74) Agent: MUELLER-AFRAZ, Simona; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

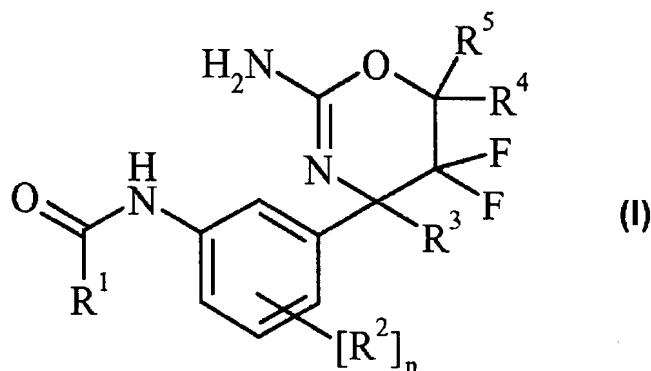
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: 2-AMINO-5, 5-DIFLUORO-5, 6-DIHYDRO-4H-OXAZINES AS BACE 1 AND/OR BACE 2 INHIBITORS



(57) Abstract: The present invention relates to 2-Amino-5,5-difluoro-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)- phenyl]-amide derivatives of formula (I) having BACE1 and/or BACE2 inhibitory activity, their manufacture, pharmaceutical compositions containing them and their use as therapeutically active substances. The active compounds of the present invention are useful in the therapeutic and/or prophylactic treatment of e.g. Alzheimer's disease and type 2 diabetes.

WO 2011/069934 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 26478 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2010/068912	International filing date (day/month/year) 06/12/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 11/12/2009
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

2-AMINO-5,5-DIFLUORO-5,6-DIHYDRO-4H-OXAZINES AS BACE 1 AND/OR BACE 2
INHIBITORS

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

172

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/068912

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D265/08 C07D413/12 A61K31/535 A61K31/5355 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EP0-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	EP 2 147 914 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 27 January 2010 (2010-01-27) cited in the application the whole document; in particular, page 188, example 660 & WO 2008/133274 A1 (SHIONOGI & CO [JP]; TAMURA YUUSUKE [JP]; SUZUKI SHINJI [JP]; TADA YUKI) 6 November 2008 (2008-11-06) -----	1-34
Y	EP 1 942 105 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 9 July 2008 (2008-07-09) cited in the application the whole document -----	1-34
A	WO 2009/103626 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; SIENA BIOTECH S P A [IT]; ANDREINI MATTEO [IT]) 27 August 2009 (2009-08-27) the whole document; in particular, page 157, line 21 - page 158, line 4 -----	1-34
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 February 2011		Date of mailing of the international search report 29/03/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fink, Dieter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/068912

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2147914	A1	27-01-2010	
		AU 2008245082 A1	06-11-2008
		CA 2683887 A1	06-11-2008
		CN 101687827 A	31-03-2010
		WO 2008133274 A1	06-11-2008
		KR 20100017255 A	16-02-2010
		US 2010075957 A1	25-03-2010
EP 1942105	A1	09-07-2008	
		AU 2006307314 A1	03-05-2007
		CA 2628074 A1	03-05-2007
		WO 2007049532 A1	03-05-2007
		KR 20080059330 A	26-06-2008
		US 2009082560 A1	26-03-2009
WO 2009103626	A1	27-08-2009	
		AR 070395 A1	31-03-2010
		AU 2009216825 A1	27-08-2009
		CA 2712228 A1	27-08-2009
		CN 101952260 A	19-01-2011
		EP 2245019 A1	03-11-2010
		KR 20100130595 A	13-12-2010
		PE 14662009 A1	24-09-2009
		US 2009209529 A1	20-08-2009

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

11.10.11
ext. cmg

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2010/068912

International filing date (day/month/year)
06.12.2010

Priority date (day/month/year)
11.12.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D265/08 C07D413/12 A61K31/535 A61K31/5355

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

vanVoorsttotVoorst,M

Telephone No. +49 89 2399-8280



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2010/068912

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2010/068912

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-34</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-34</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-34</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)
and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)
see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2010/068912

AD SECTION V:

- 1 Claim 33 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT.
The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.
- 2 Claim 34 relies on references to the description in respect to all its technical features (a so-called omnibus claim) and does not meet the requirements of Article 6 PCT.
- 3 The following documents cited in the International search Report are referred to in this written opinion.
 - D1 EP 2 147 914 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 27 January 2010 (2010-01-27) cited in the application ; & WO 2008/133274 A1 (SHIONOGI & CO [JP]; TAMURA YUUSUKE [JP]; SUZUKI SHINJI [JP]; TADA YUKI) 6 November 2008 (2008-11-06)
 - D2 EP 1 942 105 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 9 July 2008 (2008-07-09) cited in the application
 - D3 WO 2009/103626 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; SIENA BIOTECH S P A [IT]; ANDREINI MATTEO [IT]) 27 August 2009 (2009-08-27)
- 4 When referring to D1, document WO 2008/133274 A is meant.
Having regard to the prior art cited above the subject-matter claimed appears to be novel. The compounds disclosed in D1 differ on account of the thiazine nucleus, whereas the present compounds are oxazine derivatives. D2 relates to thiazine, oxazine and pyrimidine derivatives. The present compounds can be regarded to represent a novel selection from this teaching, wherein the new technical feature resides in the difluoro-substituted oxazine. The

compounds disclosed in D3 differ in that they are oxazole derivatives.
Accordingly, the present application appears to meet the requirements of
Article 33(2) PCT.

- 5 Closest prior art comprises the compounds disclosed in D1 and D2, which
possess BACE1 inhibitory activities.
The problem to be solved was to provide compounds having BACE1 and/or
BACE2 inhibitory properties.
The Applicant has demonstrated these properties in the Pharmacological
Tests provided in the description.
However, as indicated above, the present subject-matter is considered to
represent a novel selection from the teaching of D2. Such a selection,
however, can only be regarded to involve an inventive step, if the compounds
selected possess some unexpected advantageous properties with respect to
the range of compounds they are selected from.
At present no such properties are evident (it is known from D3 that the
structurally closely compounds described therein can also be used for the
treatment of metabolic diseases such as diabetes), therefore, claims 1-34 are
not considered to meet the requirements of Article 33(3) PCT.

- 6 No objections regarding Article 33(4) PCT arise for claims 1-34.

AD SECTION VI:

Certain documents cited

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
EP 2 147 914	27.01.2010	23.04.2008	24.04.2007 08.11.2007

The priority documents pertaining to the present application were not available at the
time of establishing this written opinion. Hence, it is based on the assumption that all
claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2010/068912

AD SECTION VIII:

- 1 The term "lower" used in the claims does not meet the requirements of Article 6 PCT, and should be specified in accordance with the disclosure found on page 6 of the description.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

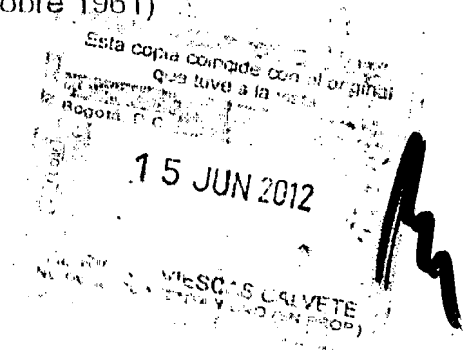
10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

María Mercedes Uriceochea
María Mercedes Uriceochea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia



Los abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

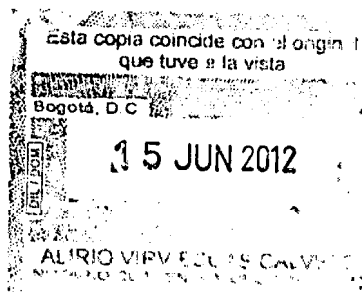
con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a arbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado



The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 11th day of August 2012
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuratorship

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea {ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise St. came, ambos Suizos, a quienes conozco y de quienes me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es el titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado, que ejerce un objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19.06.1997 y declara que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel {ss

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise St. came both Swiss citizens and Swiss residents to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of August, Two thousand and Four)

Dr. Peter Kuster
Notar

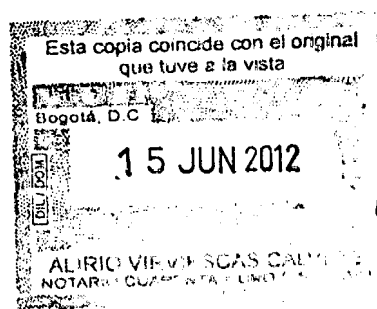
Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. No. 20



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by P. Kuster

3. in his/her function as Att. Noter

4. and certified by the seal of the Canton

Certified **18. Aug. 2004**

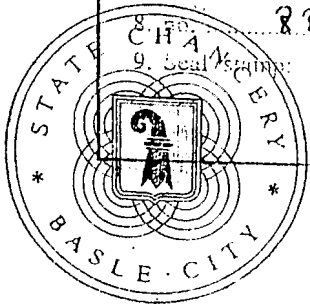
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Secretary of the Canton of Basel-Stadt

8. 8835 / 13 226

9. Seal/Stamp:

10. Signature: [Signature]



Esta copia concorda con el original
Bases de datos
15 JUN 2012



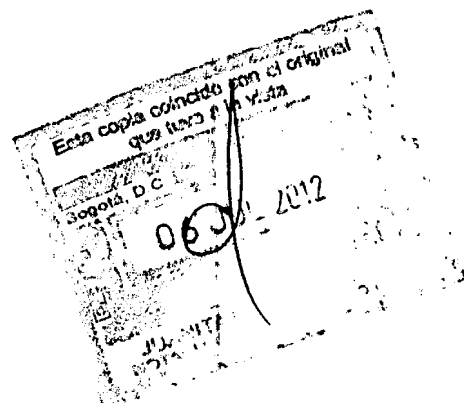
Repertorio No. 58604

AUTENTICACION DE FIRMA
REPUBLICA ITALIANA

El año dos mil doce, el día veinticuatro (24) del mes de Abril.

En Siena, en mi despacho, Via dei Montanini n. 110.

Yo el suscrito Dr. RICCARDO COPPINI Notario en Siena, inscrito en el Colegio Notarial de los Distritos Reunidos de Siena y Montepulciano, certifico que el Señor PADOVA Dr. ALESSANDRO, nacido en Lecce el 27 de Agosto de 1968 y residente en Sovicille (SI), Via Europa 63-1, en su calidad de Director General y como tal representante legítimo de la sociedad "**SIENA BIOTECH SPA**" con sede legal en Siena Via Bianchi di Sotto n. 34 y sede administrativa en Siena, Calle Petriccio y Belriguardo n. 35, de cuyo estatus de identidad personal, representación y poderes de firma yo Notario estoy seguro, ha estampado en mi presencia su firma al pie del presente acto.



Los abajo firmados,

ALEJANDRO PADOVA,
GERENTE GENERAL DE
SIENA BIOTEC

con domicilio en

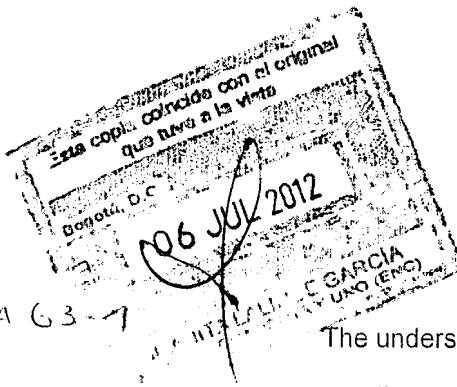
S. RUCCO, VIA EUROPA 63-1
SOVICILLE, ITALIA

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado



The undersigned, ALEJANDRO PADOVA

General Manager of
SIENA BIOTEC S.p.A.

domiciled at S. RUCCO, VIA EUROPA 63-1
SOVICILLE, ITALY

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

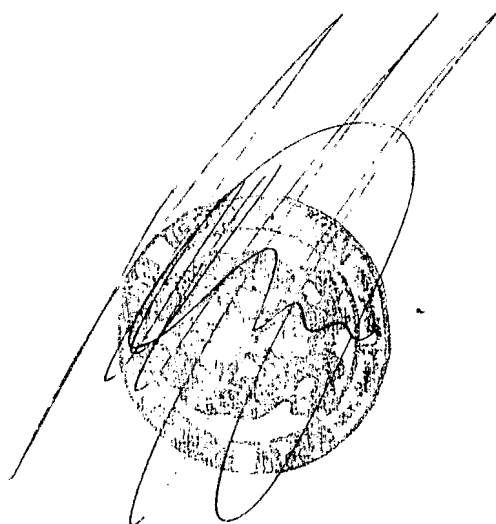
Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO

6-44
Kaps
Keg

06 JUL 2012

6 JUL 2012



SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 2nd of April 2012

Enrique Alvarez

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

País
Ciudad

Hoy de de 2012,
compareció

, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es

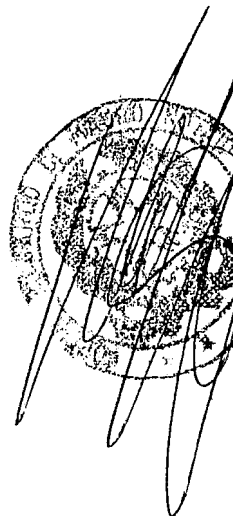
de la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de domiciliada en la ciudad de , legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de

que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en , con fecha

y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Country
City

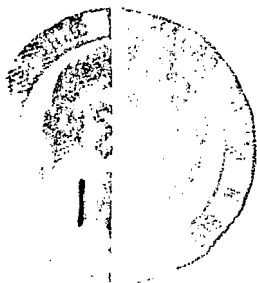
On this day of , 2012,
personally came

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the of

, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of , domiciled at the City , legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of ; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at

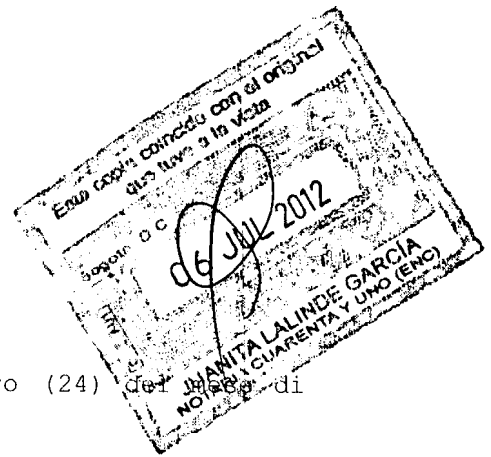
, under date of , and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.



N. 58604 Repertorio

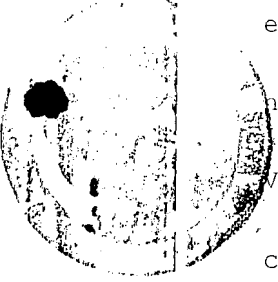
AUTENTICA DI FIRMA

REPUBBLICA ITALIANA



L'anno Duemiladodici, il giorno ventiquattro (24) del mese di
Aprile.

In Siena, nel mio Studio, Via dei Montanini n. 110.



Io sottoscritto Dr. RICCARDO COPPINI Notaio in Siena,
iscritto al Collegio Notarile dei Distretti Riuniti di Siena
e Montepulciano, attesto che il Signor PADOVA Dr. ALESSANDRO,
nato a Lecce il 27 agosto 1968 e residente a Sovicille (SI),
Via Europa 63-1, nella sua qualità di Direttore Generale e
come tale legittimo rappresentante della società "SIENA
BIOTECH SPA" con sede legale in Siena Via Banchi di Sotto n.
34 e sede amministrativa in Siena, Strada Petriccio e
Belriguardo n. 35, della cui identità personale qualifica,
rappresentanza e poteri di firma io Notaio sono certo, ha
apposto in mia presenza la propria firma in calce al presente
atto.



PROCURA DELLA REPUBBLICA
PER IL TRIBUNALE ORDINARIO DI ROMA

ATTI OSTILI

(Convenzione dell'Aja del 5-11-1901)

Paese ITALIA

Il presente atto pubblico è stato sottoscritto dal

COPPINI Riccardo

in qualità di ... notario ...

ed è seguito dal contrassegno / timbro

COPPINI Riccardo

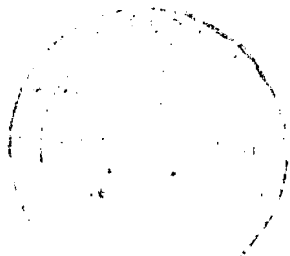
IN STATO

a Roma il 27 APR 2012, dal Procuratore della

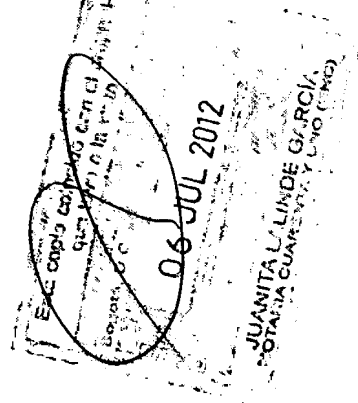
Repubblica

... numero 188/2012

Reg. ...



IL SOSTITUTO PROCURATORE DELLA REPUBBLICA
DR. ALDO NATALINI



TRADUCCION OFICIAL No. 2012-04-17-240
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Caso 26478

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito

David Banner, físico, ciudadano británico
Neubadstrasse 129
CH-4054 Basilea, Suiza

Wolfgang Guba, químico, ciudadano alemán
Am Ruettacker 3
D-79379 Muellheim, Alemania

Hans Hilpert, químico, ciudadano suizo
Gustav Bay-Strasse 34
CH-4142 Muenchenstein, Suiza

Harald Mauser, químico, ciudadano alemán
Muttengerstr. 43
CH-4127 Birsfelden, Suiza

Alexander V. Mayweg, químico, ciudadano alemán
Martingsasse 8
CH-4051 Basilea, Suiza

Robert Narquizian, químico, ciudadano francés
37 rue de Wahlbach
F-68130 Zaessingue, Francia

Emmanuel Pinard, químico, ciudadano francés
7, rue de Pujo

F-68480 Linsdorf, Francia

Eoin Power, químico, ciudadano irlandés
Strada del Petriccio e Belriguardo 35
I-53100 Siena, Italia

Mark Rogers-Evans, químico, ciudadano británico
Rosenweg 6
CH-4103 Bottmingen, Suiza

Thomas Woltering, químico, ciudadano alemán
Jaegerhaeusleweg 57
D-79104 Friburgo, Alemania

Wolfgang Wostl, químico, ciudadano alemán
Im Strick 2
D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es) único/conjunto de la invención llamada:

Difluorooaxazinonas como inhibidores de Bace 1 y/o Bace 2

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
26478 EP	11.12.2009	09178983.4

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros he vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)

Siena Biotech S.p.A.
Strada del Petriccio e Belriguardo 35,
I-53100 Siena (Italia)

El presente traspaso es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de este traspaso dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmado en Basilea, Suiza el 3 de noviembre de 2010

(firma: ilegible)	David Banner
(firma: ilegible)	Wolfgang Guba
(firma: ilegible)	Hans Hilpert
(firma: ilegible)	Harald Mauser
(firma: ilegible)	Alexander V. Mayweg
(firma: ilegible)	Robert Narquizian
(firma: ilegible)	Emmanuel Pinard
(firma: ilegible)	Mark Rogers-Evans
(firma: ilegible)	Thomas Woltering
(firma: ilegible)	Wolfgang Wostl

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

19.1

David Banner, físico
Wolfgang Guba, químico
Hans Hilpert, químico
Harald Mauser, químico
Alexander V. Mayweg, químico
Robert Narquizian, químico
Emmanuel Pinard, químico,
Mark Rogers-Evans, químico
Thomas Woltering, químico
Wolfgang Wostl, químico

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conozco personalmente, es auténtica.

Basilea, Suiza. 17 de noviembre de 2010

No. 15373

Cancillería de Estado del
Cantón de la Ciudad de Basilea

Sello Notarial

(firma: ilegible)

Dorothea Scherrer

Firmado en Siena, Italia, el

_____ Eoin Power

Aceptamos este traspaso

Basilea, Suiza, día 16 de mayo de 2011

F. Hoffmann-La Roche AG

(firma: ilegible)

Andreas Diener

Titular del poder

(firma: ilegible)

Denise Strebel

Mandantario

Aceptamos este traspaso

Siena, Italia, este día 27 de mayo de 2011

Siena Biotech S.p.A.

(firma: ilegible)

Giovanni Gaviragni, Presidente

Fotocopia fiel:

Basilea (Suiza), este día 22 (veintidos) de marzo de 2012 (dos mil doce).

Oblea notarial

BV 187/2012

(firma: ilegible)

APOSTILLA

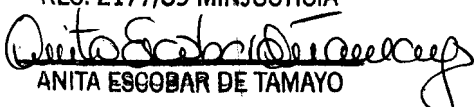
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Suiza
Este documento oficial
2. ha sido firmado por (ilegible) Christoph Nertz
3. actuando como Notario Público
4. y certificado por el sello de la persona anteriormente mencionada

Certificado

- | | |
|---|---|
| 5. en Basilea | 6. el 23 de marzo de 2012 |
| 7. por la Cancillería de Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea | |
| 8. No. 2122 / 4265 | |
| 9. Sello/Estampilla
Sello de la Cancillería de Estado
de la Ciudad de Basilea | 10. Firma: (ilegible)
Helena Schaffner |

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 17 de abril de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



REPÚBLICA DE COLOMBIA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

LEGALIZACION

País: **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: **ESCOBAR DE TAMAYO ANITA CECILE**
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: **TRADUCTOR OFICIAL**
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
(At: - À:)

El: **4/25/2012 13:44:17 p.m.**
(On: - Le:)

Por: **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: **LMEZ134417511**
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **2122/4265**
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: **TRADUCCION APOSTILLA**
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: **5**
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100130512001526

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'autenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

Assignment

For true photocopy

I/WE, the undersigned

David Banner, physicist, a British citizen
Neubadstrasse 129
CH-4054 Basel, Switzerland

Wolfgang Guba, chemist, a German citizen
Am Ruettacker 3
D-79379 Muellheim, Germany

Hans Hilpert, chemist, a Swiss citizen
Gustav Bay-Strasse 34
CH-4142 Muenchenstein, Switzerland

Harald Mauser, chemist, a German citizen
Muttengerstr. 43
CH-4127 Birsfelden, Switzerland

Alexander V. Mayweg, chemist, a German citizen
Martinsgasse 8
CH-4051 Basel, Switzerland

Robert Narquizian, chemist, a French citizen
37 rue de Wahlbach
F-68130 Zaessingue, France

Emmanuel Pinard, chemist, a French citizen
7, rue de Pujo
F-68480 Linsdorf, France

Eoin Power, chemist, an Irish citizen
Strada del Petriccio e Belriguardo 35
I-53100 Siena, Italy

Mark Rogers-Evans, chemist, a British citizen
Rosenweg 6
CH-4103 Bottmingen, Switzerland

Thomas Woltering, chemist, a German citizen
Jaegerhaeusleweg 57
D-79104 Freiburg, Germany

Wolfgang Wostl, chemist, a German citizen
Im Strick 2
D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

Notarization required

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Difluorooxazinones as Bace 1 and/or Bace 2 inhibitors

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
26478 EP	11.12.2009	09178983.4

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel(Switzerland)

Siena Biotech S.p.A.
Strada del Petriccio e Belriguardo 35,
I-53100 Siena(Italy)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed at Basel, Switzerland on November 3, 2010

<u>David Banner</u>	David Banner
<u>Wolfgang Guba</u>	Wolfgang Guba
<u>Hans Hilpert</u>	Hans Hilpert
<u>Harald Mauser</u>	Harald Mauser
<u>Alexander V. Mayweg</u>	Alexander V. Mayweg
<u>Robert Narquizian</u>	Robert Narquizian
<u>Emmanuel Pinard</u>	Emmanuel Pinard
<u>Mark Rogers-Evans</u>	Mark Rogers-Evans
<u>Thomas Woltering</u>	Thomas Woltering
<u>Wolfgang Wostl</u>	Wolfgang Wostl

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

David Banner, physicist
Wolfgang Guba, chemist
Hans Hilpert, chemist
Harald Mauser, chemist
Alexander V. Mayweg, chemist
Robert Narquizian, chemist
Emmanuel Pinard, chemist
Mark Rogers-Evans, chemist
Thomas Woltering, chemist
Wolfgang Wostl, chemist

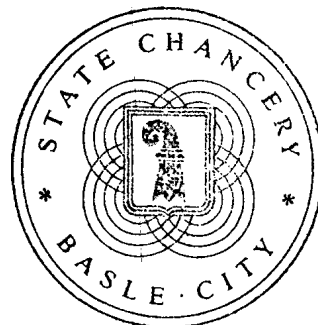
in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland 17. Nov. 2010

No. 15373

State Chancery of the
Canton of Basle-City


Dorothea Scherrer



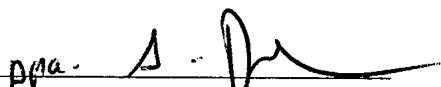
Signed at Siena, Italy on

_____ Eoin Power

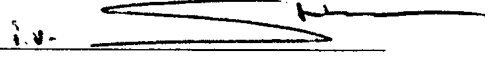
We accept this assignment
Basle, Switzerland, this
16th day of May 2011.

F. Hoffmann-La Roche AG

Andreas Diener

proa. 

~~Antonio Natoli~~
Holder of procuration

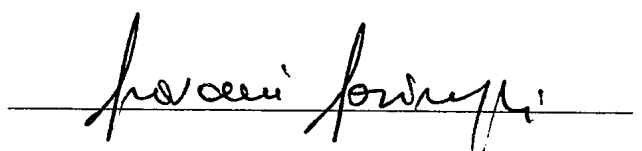
i.v. 

~~Susanne Amann~~
Mandatory

Denise Strebel

We accept this assignment
Siena, Italy, this
27 day of MAY 2011

Siena Biotech S.p.A.

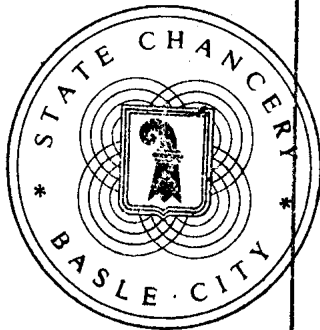

GIOVANNI GAVIRANI, CEO

For true photocopy:

B a s e l (Switzerland), this 22nd (twenty-second) day of March 2012 (two thousand and twelve).

M. Gindler

BV 187/2012



APOSTILLE
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
This official document

2. is signed by *Dr. iur. Ch. Nertz*

3. in his/her function as *notary public*

4. and certified by the seal of the *above mentioned*

Certified **23. März 2012**

5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel Stadt

8. no. *2122/4265*

9. Seal /stamp: 10. Signature: *[Signature]*

Helena Schaffner

TRADUCCIÓN OFICIAL

Repertorio No. 54901

AUTENTICACIÓN DE FIRMAS

REPÚBLICA ITALIANA

En el año dos mil diez, el día cinco (05), del mes de noviembre,

En Siena, Calle del Petriccio y Belriguardo No. 35

El suscrito Doctor, RICCARDO COPPINI, Notario en Siena, inscrito en el Colegio Notarial de los Distritos Reunidos de Siena y Montepulciano, certifica que los señores:

- POWER ÉOIN CHRISTOPHER, nacido en Waterford (Irlanda), el 2 de febrero de 1975 y domiciliado en Siena, Calle Petriccio e Belriguardo No. 35;
- GAVIRAGHI GIOVANNI, nacido en Agrate Brianza (MI), el 2 de mayo de 1945 y residente en Verona Vía Italo Montemezzi N0. 14, en calidad de Administrador Delegado y como tal, legitimo representante de la sociedad "SIENA BIOTECH SPA", con sede legal en Siena Via Bianchi di Sotto No. 34, y sede administrativa en Siena, Calle Petriccio y Belriguardo No. 35,

Elizabeth Viola Matter
Traductora - Interprete Oficial --
Italiano - Español - Italiano
Res. 1562/04 Minjusticia

de cuya identidad personal, cargo, representación poderes de firma yo
notario estoy seguro, pusieron de su propia mano y en mi presencia, la
firma al pie de esta acta que precede.

Firma autógrafa ilegible y sello redondo del Notario.

FISCALÍA DE LA REPÚBLICA

Ante el TRIBUNAL ORDINARIO DE SIENA

APOSTILLE

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

República Italiana

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

Ha sido firmado por COPPINI RICCARDO

Actuando en calidad de NOTARIO EN SIENA

Lleva el timbre/sello de COPPINI RICCARDO

CERTIFICADO

en SIENA

el 09 NOVIEMBRE 2010

por la Fiscalía de la República de Siena

bajo el No. 662/10

Sello/Timbre de la FISCALÍA DE LA REPÚBLICA DI SIENA

firma autógrafa del FISCAL DE LA REPÚBLICA

(Doctor Antonino (sigue parte ilegible) Sustituto)

Elizabeth Viola Mutter
Traductora - Interprete Oficial
Italiano - Español - Italiano
Res. 1562/84 Minjus.cra

TRADUCCION OFICIAL No. 2012-04-17-239
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Caso 26478

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito

David Banner, físico, ciudadano británico
Neubadstrasse 129
CH-4054 Basilea, Suiza

Wolfgang Guba, químico, ciudadano alemán
Am Ruetacker 3
D-79379 Muellheim, Alemania

Hans Hilpert, químico, ciudadano suizo
Gustav Bay-Strasse 34
CH-4142 Muenchenstein, Suiza

Harald Mauser, químico, ciudadano alemán
Muttengerstr. 43
CH-4127 Birsfelden, Suiza

Alexander V. Mayweg, químico, ciudadano alemán
Martingsasse 8
CH-4051 Basilea, Suiza

Robert Narquizian, químico, ciudadano francés
37 rue de Wahlbach
F-68130 Zaessingue, Francia

Emmanuel Pinard, químico, ciudadano francés
7, rue de Pujo

F-68480 Linsdorf, Francia

Eoin Power, químico, ciudadano irlandés
Strada del Petriccio e Belriguardo 35
I-53100 Siena, Italia

Mark Rogers-Evans, químico, ciudadano británico
Rosenweg 6
CH-4103 Bottmingen, Suiza

Thomas Woltering, químico, ciudadano alemán
Jaegerhaeusleweg 57
D-79104 Friburgo, Alemania

Wolfgang Wostl, químico, ciudadano alemán
Im Strick 2
D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es) único/conjunto de la invención llamada:

Difluorooaxazinonas como inhibidores de Bace 1 y/o Bace 2

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
26478 EP	11.12.2009	09178983.4

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros he vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)

Siena Biotech S.p.A.
Strada del Petriccio e Belriguardo 35,
I-53100 Siena (Italia)

El presente traspaso es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de este traspaso dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmado en Basilea, Suiza el 3 de noviembre de 2010

_____	David Banner
_____	Wolfgang Guba
_____	Hans Hilpert
_____	Harald Mauser
_____	Alexander V. Mayweg
_____	Robert Narquizian
_____	Emmanuel Pinard
_____	Mark Rogers-Evans
_____	Thomas Woltering
_____	Wolfgang Wostl

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

- David Banner, físico
- Wolfgang Guba, químico
- Hans Hilpert, químico
- Harald Mauser, químico
- Alexander V. Mayweg, químico
- Robert Narquizian, químico
- Emmanuel Pinard, químico,
- Mark Rogers-Evans, químico
- Thomas Woltering, químico
- Wolfgang Wostl, químico

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conozco personalmente, es auténtica.

Basilea, Suiza
No.

Firmado en Siena, Italia el 5 de noviembre de 2010
(firma: ilegible) Eoin Power

Aceptamos este traspaso	
Basilea, Suiza, día 22 de noviembre de 2010	
F. Hoffmann-La Roche AG	
(firma: ilegible)	(firma: ilegible)
Antonio Natoli	Susanne Amann
Titular del poder	Mandantario

Aceptamos este traspaso
Siena, Italia, este día 5 de noviembre de 2010
Siena Biotech S.p.A.
(firma: ilegible)

Fotocopia fiel:

Basilea (Suiza), este día 23 (veintitrés) de noviembre de 2010 (dos mil diez).

Oblea notarial

BV 734/2010

(firma: ilegible)

APOSTILLA

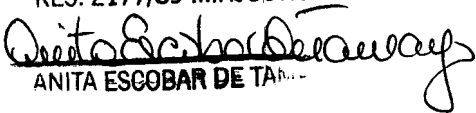
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

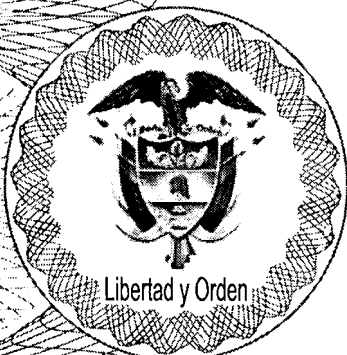
- 1. País: Suiza
- Este documento oficial
- 2. ha sido firmado por (ilegible) Christoph Nertz
- 3. actuando como Notario Público
- 4. y certificado por el sello de la persona anteriormente mencionada

Certificado

- | | |
|--|-------------------------------|
| 5. en Basilea | 6. el 25 de noviembre de 2010 |
| 7. por la Cancillería de Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea | |
| 8. No. 7644 / 15743 | |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma: (ilegible) |
| Sello de la Cancillería de Estado | Hanna Lauener |
| de la Ciudad de Basilea | |

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 17 de abril de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

País: **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: **ESCOBAR DE TAMAYO ANITA CECILE**
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: **TRADUCTOR OFICIAL**
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
(At: - À:)

El: **4/25/2012 13:43:56 p.m.**
(On: - Le:)

Por: **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: **LMEZ134356604**
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **7644/15743**
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: **TRADUCCION APOSTILLA**
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: **5**
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100130512001526

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'autenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

Assignment

For true photocopy

Case 26478 CC

I/WE, the undersigned

David Banner, physicist, a British citizen
Neubadstrasse 129
CH-4054 Basel, Switzerland

Wolfgang Guba, chemist, a German citizen
Am Ruettacker 3
D-79379 Muellheim, Germany

Hans Hilpert, chemist, a Swiss citizen
Gustav Bay-Strasse 34
CH-4142 Muenchenstein, Switzerland

Harald Mauser, chemist, a German citizen
Muttenerstr. 43
CH-4127 Birsfelden, Switzerland

Alexander V. Mayweg, chemist, a German citizen
Martinsgasse 8
CH-4051 Basel, Switzerland

Robert Narquizian, chemist, a French citizen
37 rue de Wahlbach
F-68130 Zaessingue, France

Emmanuel Pinard, chemist, a French citizen
7, rue de Pujo
F-68480 Linsdorf, France

Eoin Power, chemist, an Irish citizen
Strada del Petriccio e Belriguardo 35
I-53100 Siena, Italy

Mark Rogers-Evans, chemist, a British citizen
Rosenweg 6
CH-4103 Bottmingen, Switzerland

Thomas Woltering, chemist, a German citizen
Jaegerhaeusleweg 57
D-79104 Freiburg, Germany

Wolfgang Wostl, chemist, a German citizen
Im Strick 2
D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

Notarization required

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Difluorooxazinones as Bace 1 and/or Bace 2 inhibitors

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
26478 EP	11.12.2009	09178983.4

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel(Switzerland)

Siena Biotech S.p.A.
Strada del Petriccio e Belriguardo 35,
I-53100 Siena(Italy)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed at Basel, Switzerland on November 3, 2010

_____	David Banner
_____	Wolfgang Guba
_____	Hans Hilpert
_____	Harald Mauser
_____	Alexander V. Mayweg
_____	Robert Narquizian
_____	Emmanuel Pinard
_____	Mark Rogers-Evans
_____	Thomas Woltering
_____	Wolfgang Wostl

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

- David Banner, physicist
- Wolfgang Guba, chemist
- Hans Hilpert, chemist
- Harald Mauser, chemist
- Alexander V. Mayweg, chemist
- Robert Narquizian, chemist
- Emmanuel Pinard, chemist
- Mark Rogers-Evans, chemist
- Thomas Woltering, chemist
- Wolfgang Wostl, chemist

in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland

No.

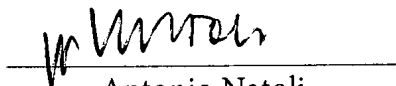
Signed at Siena, Italy on **- 5 NOV. 2010**



Eoin Power

We accept this assignment
Basle, Switzerland, this
22nd day of *November 2010*

F. Hoffmann-La Roche AG



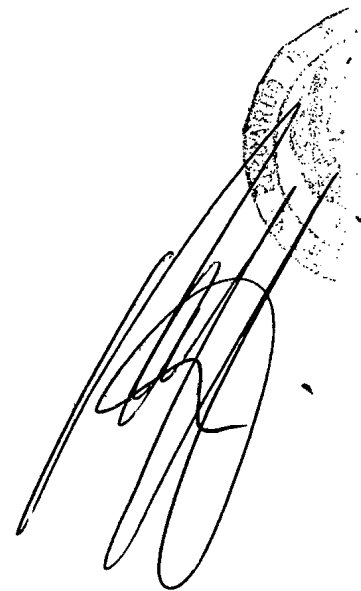
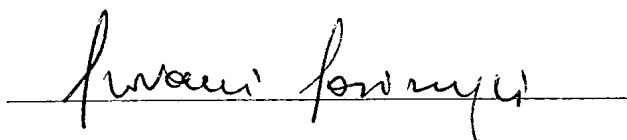
Antonio Natoli
Holder of procuration



Susanne Amann
Mandatory

We accept this assignment
24th Siena, Italy, this
day of *November 2010.*

Siena Biotech S.p.A.



209

N. 54901 Repertorio

AUTENTICA DI FIRME

REPUBBLICA ITALIANA

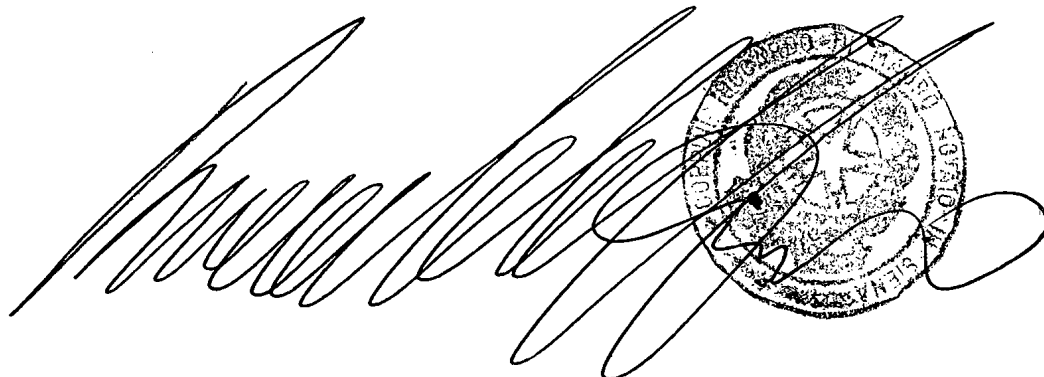
L'anno Duemiladieci, il giorno cinque (05) del mese di novembre.

In Siena, Strada del Petriccio e Belriguardo n. 35.

Io sottoscritto Dr. RICCARDO COPPINI Notaio in Siena, iscritto al Collegio Notarile dei Distretti Riuniti di Siena e Montepulciano, attesto che i Signori:

POWER EOIN CHRISTOPHER nato a Waterford (Irlanda) il 2 febbraio 1975 e domiciliato a Siena, Strada Petriccio e Belriguardo n. 35;

GAVIRAGHI GIOVANNI nato a Agrate Brianza (MI) il 2 maggio 1945 e residente a Verona Via Italo Montemezzi n. 14, nella sua qualità di Amministratore Delegato e come tale legittimo rappresentante della società **"SIENA BIOTECH SPA"** con sede legale in Siena Via Banchi di Sotto n. 34 e sede amministrativa in Siena, Strada Petriccio e Belriguardo n. 35; della cui identità personale qualifica, rappresentanza e poteri di firma io Notaio sono certo, hanno apposto in mia presenza le proprie firme in calce al presente atto.

The block contains two handwritten signatures in dark ink. To the right of the signatures is a circular notary seal. The seal features a central emblem, likely the coat of arms of the Italian Republic, surrounded by text in Italian. The signatures and the seal are positioned at the bottom of the document, below the main body of text.

PROCURA DELLA REPUBBLICA
presso il Tribunale Ordinario di SIENA
APOSTILLE

(Convenzione dell'Aja del 5-10-1961)
Paese: ITALIA

Il presente atto pubblico è stato sottoscritto dal
..... COPPINI Riccardolo
agente in qualità di procuratore in SIENA

ed è segnato dal contrassegno / timbro
"..... COPPINI Riccardolo"

ATTESTATO

a Siena il - 9 Nov. 2010 - dal Procuratore della
Repubblica di Siena, sotto il numero 1662/10
Reg. Adm.



IL PROCURATORE DELLA REPUBBLICA
(Dr. Antonino NASTASI - Sost.)

For true photocopy:

B a s e l (Switzerland), this 23rd (twenty-third) day of November 2010 (two thousand and ten).

H. C. J. H. H.

BV 734/2010

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *Dr. iur. Christoph Nertz*

3. in his/her function as *notary public*

4. and certified by the seal of the *above mentioned*

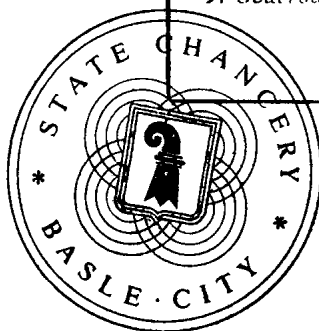
Certified

5. in Basel (Bâle) 6. on *25. Nov. 2010*

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *7644 / 15743*

9. Seal / stamp: 10. Signature: *H. Lauener*
Hanna Lauener



212

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0067792	
				Bogotá D.C., Julio 05 de 2012 - 15:04:07	
RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.				NI 830.022.145	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	37233	17/04/2012		590.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00	
				\$590.000.00	
=====					
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-113850- -00000-0000 Fecha: 2012-07-06 17:35:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 212					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Julio 5 de 2012 - 15:04:08					

PATENTE DE INVENCION ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

☐ Indicación que solicita una patente

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art .33 Decisión 486/00, Circular Única**

☒ Indicación que se solicita una PCT

☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resume)

☐ Dibujos de ser estos pertinentes.

☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que Incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación grafica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐