SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-166250- -00000-0000
Fecha: 2013-07-12 16:29:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCIÓN

TITULO: DERIVADOS HETEROCÍCLICOS NOVEDOSOS Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEUROLÓGICOS.

SOLICITANTE: Novartis AG.

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 12 de Julio de 2013

P2013/000124

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-166250- -00000-0000

Fecha: 2013-07-12 16:29:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2013/000124**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: NOVARTIS AG
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
Nacionalidad o Domicilio: Suiza
Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/050395 Fecha Enero 11 2012

Publicación Internacional No. WO2012/095469 A1 Fecha Julio 19, 2012

(6) **Título (54)** DERIVADOS HETEROCÍCLICOS NOVEDOSOS Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEUROLÓGICOS.

Clasificación Internacional (51) C07D 413/14; C07D 487/04; A61K 31/5377; A61P 25/00.

Prioridad **SI** [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
IN	Enero 13, 2011	77/DEL/2011
US	Septiembre 14, 2011	61/534, 591

(9) **Comprobante de pago No.** 13- **Fecha** _____

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-102.832
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [x] Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2012/050395

Sangamesh BADIGER
Aurigene Discovery Technologies Limited
39-40, KIADB Industrial Area
Electronic City Phase II, Hosur Road
Bangalore Karnataka 560 100
India
Citizen: India

Murali CHEBROLU
Aurigene Discovery Technologies Limited
39-40, KIADB Industrial Area
Electronic City Phase II, Hosur Road
Bangalore Karnataka 560 100
India
Citizen: India

Konstanze HURTH
Novartis Pharma AG
Werk Klybeck, Postfach
4002 Basel
Switzerland
Citizen: Germany

Sébastien JACQUIER
Novartis Pharma AG
Werk Klybeck, Postfach
4002 Basel
Switzerland
Citizen: France

Rainer Martin LUEOEND
Novartis Pharma AG
Werk Klybeck, Postfach
4002 Basel
Switzerland
Citizen: Switzerland

Rainer MACHAUER
Novartis Pharma AG
Werk Klybeck, Postfach
4002 Basel
Switzerland
Citizen: Germany

Heinrich RUEEGER
Novartis Pharma AG
Werk Klybeck, Postfach
4002 Basel
Switzerland
Citizen: Switzerland

Marina TINTELNOT-BLOMLEY
Novartis Pharma AG
Werk Klybeck, Postfach
4002 Basel
Switzerland
Citizen: Germany

Siem Jacob VEENSTRA
Novartis Pharma AG
Werk Klybeck, Postfach
4002 Basel
Switzerland
Citizen: Netherlands

Markus VOEGTLE
Novartis Pharma AG
Werk Klybeck, Postfach
4002 Basel
Switzerland
Citizen: Germany

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0069951

Bogotá D.C., Julio 12 de 2013 - 16:25:33

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870 R

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	66529	05/07/2013		480.000.00
RECIBO DE CA	999999999	66545	05/07/2013		20.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-166250- -00000-0000
Fecha: 2013-07-12 16:29:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: AAAA MM DD	Recorrido:
2020	2013 07 12	

Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1	13-166250-	0	
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	*Unidad de Conservación*
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	**Otro**
Item	***Soporte Documental***
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	**Otro**

Observaciones:

Anexan cd

Path

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-166250- -00000-0000

Fecha: 2013-07-12 16:29:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE U

- ☐ Indicación que se 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 el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN 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, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

CD

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 DE 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 gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Miniusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Arthur Canonica

Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin Notar

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by .....
   .....
3. in his/her function as .....
4. and certified by the seal of the .....
   .....

Certified 24. May. 2006

5. in Basel (Bâle) 6. on .....
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. no. 2'049'13'389
9. Seal / stamp: 10. Signature:

Heidi Fischer

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to the international application PCT/EP2012/050395,

Novartis AG, is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from:
BADIGER, Sangamesh, Aurigene Discovery Technologies Limited, 39-40, KIADB Industrial Area, Electronic City Phase II, Hosur Road, Bangalore 560 100, Karnataka, IN, citizen of India, dated November 21, 2011
CHEBROLU, Murali, citizen of India Aurigene Discovery Technologies Limited, 39-40, KIADB Industrial Area, Electronic City Phase II, Hosur Road, Bangalore 560 100, Karnataka, IN, citizen of India, dated November 18, 2011
to Aurigene Discovery Technologies Limited.

an assignment from:
Aurigene Discovery Technologies Limited to Novartis Pharma AG, dated November 24, 2011

an assignment from:
HURTH, Konstanze, Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, 4002 Basel, CH, citizen of Germany, dated December 05, 2011
JACQUIER, Sébastien, Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, 4002 Basel, CH, citizen of France, dated December 05, 2011
LUEOEND, Rainer Martin, Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, 4002 Basel, CH, citizen of Switzerland, dated November 30, 2011
MACHAUER, Rainer, Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, 4002 Basel, CH, citizen of Germany, dated November 30, 2011
RUEEGER Heinrich, Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, 4002 Basel, CH, citizen of Switzerland, dated November 30, 2011
TINTELNOT-BLOMLEY, Marina, Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, 4002 Basel, CH, citizen of Germany, dated November 30, 2011
VEENSTRA, Siem Jacob, Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, 4002 Basel, CH, citizen of Netherlands, dated November 30, 2011
VOEGTLE, Markus, Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, 4002 Basel, CH, citizen of Germany, dated November 30, 2011
to Novartis Pharma AG.

an assignment from:
Novartis Pharma AG to Novartis AG, dated December 22, 2011

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
19 July 2012 (19.07.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/095469 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/050395

(22) International Filing Date:
11 January 2012 (11.01.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
77/DEL/2011 13 January 2011 (13.01.2011) IN
61/534,591 14 September 2011 (14.09.2011) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BADIGER, Sangamesh** [IN/IN]; Aurigene Discovery Technologies Limited, 39-40, KIADB Industrial Area, Electronic City Phase II, Hosur Road, Bangalore, Karnataka 560 100 (IN). **CHEBROLU, Murali** [IN/IN]; Aurigene Discovery Technologies Limited, 39-40, KIADB Industrial Area, Electronic City Phase II, Hosur Road, Bangalore, Karnataka 560 100 (IN). **HURTH, Konstanze** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **JACQUIER, Sébastien** [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **LUEOEND, Rainer Martin** [CH/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **MACHAUER, Rainer** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **RUEEGER, Heinrich** [CH/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **TINTELNOT-BLOMLEY, Marina** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **VEENSTRA, Siem Jacob** [NL/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **VOEGTLE, Markus** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basel (CH).

(74) Agent: **CAMPBELL, Lachlan**; Novartis Pharma Ag, Patent Department, CH-4002 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, QA, RO, RS, RU, RW, 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, RW, 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).

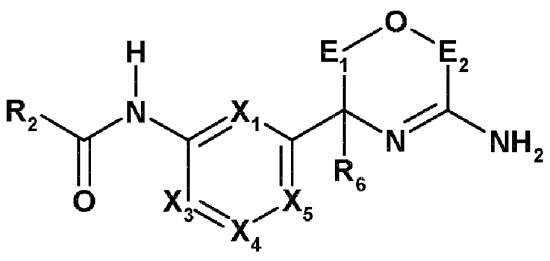
Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

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

(54) **Title**: NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS



(I)

(57) **Abstract**: The invention relates to novel heterocyclic compounds of the Formula (I), in which all of the variables are as defined in the specification, pharmaceutical compositions thereof, combinations thereof, and their use as medicaments, particularly for the treatment of Alzheimer's Disease or diabetes via inhibition of BACE-1 or BACE-2.

WO 2012/095469 A1

Novel Heterocyclic Derivatives and Their Use in the Treatment of Neurological Disorders

FIELD OF THE INVENTION

The invention relates to novel heterocyclic derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutical compositions thereof, pharmaceutical combinations thereof, and their use as medicaments, particularly for the treatment of neurodegeneration via inhibition of BACE-1 or diabetes via inhibition of BACE-2.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Alzheimer's Disease is a devastating neurodegenerative disorder. Its sporadic forms affect an elderly population (sharp increase in incidence at >75 years of age), in addition, there are various familial forms with an onset of the disease in the fourth or fifth decade of life. Pathologically, it is characterized by the presence of extracellular senile plaques, and intracellular neurofibrillar tangles in patient's brains. The core constituent of the senile plaques are small, 4 kDa amyloid peptides. They are generated by the proteolytic processing of a large transmembrane protein, amyloid precursor protein (APP). Cleavage of APP by beta-secretase (BACE-1) releases the soluble APP-beta fragment, while the 99-amino acid long C-terminus remains tethered to the membrane. This C-terminal fragment is subsequently proteolytically processed by gamma-secretase (a membrane multi-enzyme complex) to generate amyloid peptides of various length, predominantly 40 and 42 amino acids long (Hardy J, Selkoe DJ (2002) Science; 297 (5580):353-356).

If, under pathologic conditions, the generation of these peptides occurs at an increased rate, or if their removal from the brain is disturbed, increased brain amyloid peptide concentrations leads to the formation of oligomers, fibrils and eventually plaques (Farris W, *et al* (2007) Am.J. Pathol.; 171 (1):241-251). It has been shown, that deposition of amyloid peptides and plaques in the brain is the first measurable event in the pathogenesis of Alzheimers Disease, and that it is the trigger for loss of synapses, synaptic contacts, and neurons (Grimmer T, *et al* (2009) Neurobiology of Aging; 30 (12):1902-1909). Brain atrophy caused by massive neuron loss is followed by impairments in cognition, memory, orientation and the ability to perform the tasks of daily living, i.e. clinically manifest dementia (Okello A, *et al* (2009) Neurology; 73 (10):754-760).

BACE-1, also known as Asp2 or Memapsin 2, is a transmembrane aspartic protease highly expressed in neurons. It co-localizes with its substrate APP in Golgi and endocytic compartments (Willem M, Lammich S, Haass C (2009) Semin.Cell Dev.Biol; 20 (2):175-182). Knock-out studies in mice have demonstrated the absence of amyloid peptide formation, while the animals are healthy and fertile (Ohno M, *et al* (2007) Neurobiol.Dis.; 26 (1):134-145). Genetic ablation of BACE-1 in APP-overexpressing mice has demonstrated absence of plaque formation and the reversal of cognitive deficits (Ohno M, *et al* (2004) Neuron; 41 (1):27-33). BACE-1 levels are elevated in the brains of sporadic Alzheimer's Disease patients (Hampel H, Shen Y (2009) Scand. J. Clin. Lab. Invest.; 69 (1):8-12).

Taken together, these findings suggest that the inhibition of BACE-1 may be a favourable therapeutic strategy for the treatment of Alzheimer's Disease.

Beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 2 (BACE-2) is a transmembrane aspartic protease that is highly expressed in pancreatic β cells and other peripheral tissues (Brian D. Bennett, Safura Babu-Khan, Richard Loeloff, Jean-Claude Louis, Eileen Curran; Martin Citron, and Robert Vassar (2000) JJ. Biol. Chem. 275 (27) 20647–20651). BACE-2 is closely related to BACE-1 or beta secretase. However, despite structural and sequence similarities the substrate specificity of BACE-1 and BACE-2 appear to be different. While Aβ or β-amyloid peptide is the main substrate of BACE-1, BACE-2 does not generate either form of Aβ (Vassar, R., Bennett, B. D., Babu-Khan, S., Kahn, S., Mendiaz, E. A., Denis, P., Teplow, D. B., Ross, S., Amarante, P., Loeloff, R., Luo, Y., Fisher, S., Fuller, J., Edenson, S., Lile, J., Jarosinski, M. A., Biere, A. L., Curran, E., Burgess, T., Louis, J.-C., Collins, F., Treanor, J., Rogers, G., and Citron, M. (1999) Science 286, 735–741).

Transmembrane protein 27 (TMEM27 or collectrin) plays an important role in β-cell proliferation and insulin secretion (Pinar Akpinar, Satoru Kuwajima, Jan Krützfeldt, and Markus Stoffel (2005) Tmem27: *Cell Metabolism*. 2(6) 385-397) and has been identified as a substrate for BACE-2 (WO 2010/063718). Tmem27 exists as a dimer and the extracellular domain is cleaved and shed from the plasma in a β cell-specific manner. Overexpression of full-length Tmem27, but not the truncated or soluble protein, increases β cell proliferation, suggesting that the full length protein is required for this biological function. Tcf1 (hepatocyte nuclear factor-1α, HNF-1α) controls the transcription of TMEM27. Mice with targeted deletion of Tcf1 exhibit decreased β cell mass, and knockdown of Tmem27 using RNAi results in a reduction of cell proliferation. Transgenic mice with increased expression of Tmem27 in pancreatic β cells exhibit increased β cell mass compared to their wild-type littermates. This

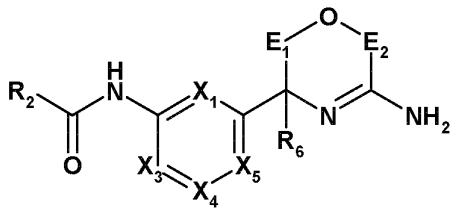
data indicates that TMEM27 plays a role in control of β cell mass and that inhibition of BACE-2 which cleaves TMEM27 could be useful for treating loss of β cell mass and function, the underlying cause of diabetes.

Taken together, these findings suggest that the inhibition of BACE-2 may be a favourable therapeutic strategy for the treatment and prevention of metabolic disorders related to decreased β cell mass and/or function, such as type 2 diabetes.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to novel heterocyclic derivatives having BACE inhibitory activity, to their preparation, to their medical use and to medicaments comprising them.

More particularly, in a first aspect, the invention relates to a compound of the formula



(I),

in which

either

X_1 is CR_1 or N;

X_3 is CR_3 or N;

X_4 is CR_4 or N;

X_5 is CR_5 or N;

wherein at least one of X_1, X_3, X_4 and X_5 is N and not more than 2 of X_1, X_3, X_4 and X_5 are N;

or

X_1 is CR_1 or N;

X_3 is CR_3, N or S;

X_4 is a bond;

X_5 is CR_5, N or S;

wherein at least one of X_1, X_3 and X_5 is N or S, not more than 2 of X_1, X_3 and X_5 are N and not more than 1 of X_3 and X_5 are S;

R_1 is hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy, halogen-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio, halogen-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-$(C_{1-}$

$_{8}$)alkoxy, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkylthio, (C_{2-8})alkenyl, or (C_{2-8})alkynyl;

R_2 is an aryl, heteroaryl or non-aromatic heterocyclyl group G_1, which group G_1 is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, amino, amino-(C_{1-8})alkyl, *N*-(C_{1-4})alkyl-amino-(C_{1-8})alkyl, *N,N*-di(C_{1-4})alkyl-amino-(C_{1-8})alkyl, aminocarbonyl, thiocarbamoyl, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-8})alkoxy, halogen-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio, halogen-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl, (C_{3-8})cycloalkyl-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkylthio, (C_{2-8})alkenyl, (C_{2-8})alkynyl, (C_{2-8})alkenoxy, (C_{2-8})alkynoxy and a (C_{3-8})cycloalkyl, aryl, heteroaryl or non-aromatic heterocyclyl group G_2, which group G_2 is optionally substituted by 1, 2, 3, or 4 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, aminocarbonyl, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, hydroxy, (C_{1-8})alkoxy, halogen-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio, halogen-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkylthio, (C_{2-8})alkenyl and (C_{2-8})alkynyl;

R_3 is hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy; halogen-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio, halogen-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkylthio, (C_{2-8})alkenyl, or (C_{2-8})alkynyl;

R_4 is hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy, halogen-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio, halogen-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkylthio, (C_{2-8})alkenyl, or (C_{2-8})alkynyl;

R_5 is hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy, halogen-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio, halogen-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkylthio, (C_{2-8})alkenyl, or (C_{2-8})alkynyl;

or

R_4 and R_5, taken together, are -C(H)=C(H)-C(H)=C(H)- or a (C_{1-8})alkylene group, in which (C_{1-8})alkylene group 1 or 2 -CH_2- ring members are optionally replaced with hetero ring members independently selected from the group, consisting of -N(H)-, -N[(C_{1-8})alkyl]-, -O-, -S-, -S(=O)- or -S(=O)$_2$-;

R_6 is (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, hydroxy-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl, mercapto-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl, amino-(C_{1-8})alkyl, *N*-(C_{1-4})alkyl-amino-(C_{1-8})alkyl, *N,N*-di(C_{1-4})alkyl-amino-(C_{1-8})alkyl, (C_{2-8})alkenyl, or (C_{2-8})alkynyl;

or

R_5 and R_6, taken together, are a (C_{1-4})alkylene group, in which (C_{1-4})alkylene group 1 -CH_2- ring member is optionally replaced with a hetero ring member independently selected from the group, consisting of -N(H)-, -N[(C_{1-4})alkyl]-, -O-, -S-, -S(=O)- or -S(=O)$_2$-;

E_1 is -C(R_7)(R_8)-, or -C(R_7)(R_8)-C(R_9)(R_{10})-;

E_2 is -C(R_{11})(R_{12})-, or -C(R_{11})(R_{12})-C(R_{13})(R_{14})-;

either

each of R_7 and R_8 is independently selected from the group, consisting of hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl and (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl;

or

R_7 and R_8, taken together, are oxo or -CH_2-CH_2-;

either

each of R_9 and R_{10} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl and (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl;

or

R_9 and R_{10}, taken together, are oxo or -CH_2-CH_2-;

either

each of R_{11} and R_{12} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl and (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl;

or

R_{11} and R_{12}, taken together, are oxo or –$CR_{15}R_{16}$-$CR_{17}R_{18}$-

wherein R_{15}, R_{16}, R_{17} and R_{18} are independently selected from hydrogen and fluoro;

and

either

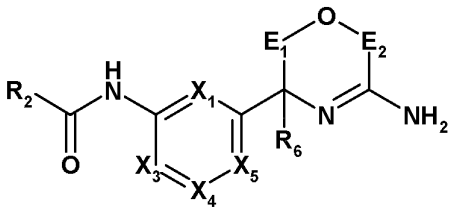
each of R_{13} and R_{14} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl and (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl;

or

R_{13} and R_{14}, taken together, are oxo or -CH_2-CH_2-;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a second aspect, the invention relates to a compound of the formula



(I),

in which

either

X_1 is CR_1 or N;

X_3 is CR_3 or N;

X_4 is CR_4 or N;

X_5 is CR_5 or N;

wherein at least one of X_1, X_3, X_4 and X_5 is N and not more than 2 of X_1, X_3, X_4 and X_5 are N;

or

X_1 is CR_1 or N;

X_3 is CR_3, N or S;

X_4 is a bond;

X_5 is CR_5, N or S;

wherein at least one of X_1, X_3 and X_5 is N or S, not more than 2 of X_1, X_3 and X_5 are N and not more than 1 of X_3 and X_5 are S;

R_1 is hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy, halogen-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio, halogen-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkylthio, (C_{2-8})alkenyl, or (C_{2-8})alkynyl;

R_2 is an aryl, heteroaryl or non-aromatic heterocyclyl group G_1, which group G_1 is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, amino, amino-(C_{1-8})alkyl, *N*-(C_{1-4})alkyl-amino-(C_{1-8})alkyl, *N,N*-di(C_{1-4})alkyl-amino-(C_{1-8})alkyl, aminocarbonyl, thiocarbamoyl, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-8})alkoxy, halogen-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio, halogen-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl, (C_{3-8})cycloalkyl-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkylthio, (C_{2-8})alkenyl, (C_{2-8})alkynyl, (C_{2-8})alkenoxy, (C_{2-8})alkynoxy and a (C_{3-8})cycloalkyl, aryl, heteroaryl or non-aromatic heterocyclyl group G_2, which group G_2 is optionally substituted by 1, 2, 3, or 4 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, aminocarbonyl, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, hydroxy, (C_{1-8})alkoxy, halogen-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio, halogen-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl,

(C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkylthio, (C_{2-8})alkenyl and (C_{2-8})alkynyl;

R_3 is hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy; halogen-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio, halogen-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkylthio, (C_{2-8})alkenyl, or (C_{2-8})alkynyl;

R_4 is hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy, halogen-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio, halogen-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkylthio, (C_{2-8})alkenyl, or (C_{2-8})alkynyl;

R_5 is hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy, halogen-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio, halogen-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkylthio, (C_{2-8})alkenyl, or (C_{2-8})alkynyl;

or

R_4 and R_5, taken together, are -C(H)=C(H)-C(H)=C(H)- or a (C_{1-8})alkylene group, in which (C_{1-8})alkylene group 1 or 2 -CH_2- ring members are optionally replaced with hetero ring members independently selected from the group, consisting of -N(H)-, -N[(C_{1-8})alkyl]-, -O-, -S-, -S(=O)- or -$S(=O)_2$-;

R_6 is hydrogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, hydroxy-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl, mercapto-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl, amino-(C_{1-8})alkyl, *N*-(C_{1-4})alkyl-amino-(C_{1-8})alkyl, *N,N*-di(C_{1-4})alkyl-amino-(C_{1-8})alkyl, (C_{2-8})alkenyl, or (C_{2-8})alkynyl;

or

R_5 and R_6, taken together, are a (C_{1-4})alkylene group, in which (C_{1-4})alkylene group 1 -CH_2- ring member is optionally replaced with a hetero ring member independently selected from the group, consisting of -N(H)-, -N[(C_{1-4})alkyl]-, -O-, -S-, -S(=O)- or -$S(=O)_2$-;

E_1 is -$C(R_7)(R_8)$-, or -$C(R_7)(R_8)$-$C(R_9)(R_{10})$-;

E_2 is -$C(R_{11})(R_{12})$-, or -$C(R_{11})(R_{12})$-$C(R_{13})(R_{14})$-;

either

each of R_7 and R_8 is independently selected from the group, consisting of hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl and (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl;

or

R_7 and R_8, taken together, are oxo or -CH_2-CH_2-;

either

each of R_9 and R_{10} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl and (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl;

or

R_9 and R_{10}, taken together, are oxo or $-CH_2-CH_2-$;

either

each of R_{11} and R_{12} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl and (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl;

or

R_{11} and R_{12}, taken together, are oxo or $-CR_{15}R_{16}-CR_{17}R_{18}-$

wherein R_{15}, R_{16}, R_{17} and R_{18} are independently selected from hydrogen and fluoro;

and

either

each of R_{13} and R_{14} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl and (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl;

or

R_{13} and R_{14}, taken together, are oxo or $-CH_2-CH_2-$;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

DEFINITIONS

Halogen denotes fluorine, chlorine, bromine or iodine.

A halogenated group or moiety, such as halogenalkyl, can be mono-, di-, tri-, poly- or per-halogenated.

An aryl group, ring or moiety is a naphthyl or phenyl group, ring or moiety.

A heteroaryl group, ring or moiety is a monocyclic aromatic 5- or 6-membered structure, in which structure 1, 2, 3 or 4 ring members are hetero ring members independently selected from the group, consisting of a nitrogen ring member, an oxygen ring member and a sulfur ring member, such as furyl, pyrrolyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidyl or pyridyl; or

a bicyclic aromatic 9- or 10- or membered structure, in which structure 1, 2, 3, 4 or 5 ring members are hetero ring members independently selected from the group, consisting of a nitrogen ring member, an oxygen ring member and a sulfur ring member. The fused rings completing the bicyclic groups may contain only carbon atoms and may be saturated, partially saturated, or unsaturated. Heteroaryl groups which are bicyclic include at least one fully aromatic ring but the other fused ring may be aromatic or non-aromatic. Examples of bicyclic heteroaryl groups include, benzofuranyl, benzothiophenyl, imidazopyridinyl, indazolyl, indolyl, isoquinolinyl, pyrazolopyridinyl, quinolinyl, pyrrolopyrazinyl (in particular pyrrolo[2,3-b]pyrazinyl) and pyrrolopyridinyl (in particular pyrrolo[3,2-b]pyridinyl). The heteroaryl radical may be bonded via a carbon atom or heteroatom.

A non-aromatic heterocyclyl group, ring or moiety is a non-aromatic 4-, 5-, 6- or 7-membered cyclic structure, in which structure 1, 2 or 3 ring members are hetero ring members independently selected from the group, consisting of a nitrogen ring member, an oxygen ring member and a sulfur ring member, such as azetidinyl, oxetanyl, pyrrolinyl, pyrrolidyl, tetrahydrofuryl, tetrahydrothienyl, piperidyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl or perhydroazepinyl.

Any non-cyclic carbon containing group or moiety with more than 1 carbon atom is straight-chain or branched.

The terms "alkoxy", "alkenoxy" and "alkynoxy" respectively denote alkyl, alkenyl and alkynyl groups when linked by oxygen.

A "*N,N*-di(C_{1-4})alkyl-amino-(C_{1-8})alkyl" group may contain two identical or two different (C_{1-4}) moieties.

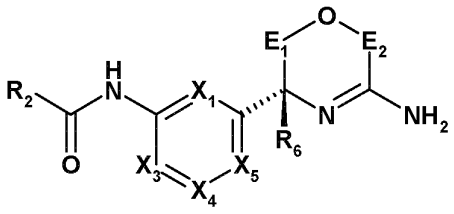
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides compounds of formula (I) as defined hereinbefore and pharmaceutical compositions thereof that may be useful in the treatment or prevention of diseases, conditions and/or disorders modulated by BACE inhibition.

On account of one or more than one asymmetrical carbon atom, which may be present in a compound of the formula I, a corresponding compound of the formula I may exist in pure optically active form or in the form of a mixture of optical isomers, e. g. in the form of a race-

mic mixture. All of such pure optical isomers and all of their mixtures, including the racemic mixtures, are part of the present invention.

In one embodiment, the invention therefore relates to a compound of the formula

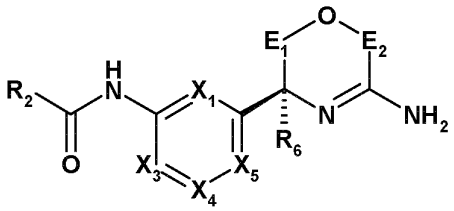


(Ia),

in which

E_1, E_2, R_2, R_6, X_1, X_3, X_4 and X_5 are as defined hereinbefore in relation to the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one embodiment, the invention therefore relates to a compound of the formula



(Ib),

in which

E_1, E_2, R_2, R_6, X_1, X_3, X_4 and X_5 are as defined hereinbefore in relation to the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one embodiment, there is provided a compound of the Examples as an isolated stereoisomer wherein the compound has one stereocenter and the stereoisomer is in the R configuration.

In one embodiment, there is provided a compound of the Examples as an isolated stereoisomer wherein the compound has one stereocenter and the stereoisomer is in the S configuration.

In one embodiment, there is provided a compound of the Examples as an isolated stereoisomer wherein the compound has two stereocenters and the stereoisomer is in the R R configuration.

In one embodiment, there is provided a compound of the Examples as an isolated stereoisomer wherein the compound has two stereocenters and the stereoisomer is in the R S configuration.

In one embodiment, there is provided a compound of the Examples as an isolated stereoisomer wherein the compound has two stereocenters and the stereoisomer is in the S R configuration.

In one embodiment, there is provided a compound of the Examples as an isolated stereoisomer wherein the compound has two stereocenters and the stereoisomer is in the S S configuration.

In one embodiment, there is provided a compound of the Examples, wherein the compound has one or two stereocenters, as a racemic mixture.

As used herein, the term “isomers” refers to different compounds that have the same molecular formula but differ in arrangement and configuration of the atoms. Also as used herein, the term “an optical isomer” or “a stereoisomer” refers to any of the various stereo isomeric configurations which may exist for a given compound of the present invention and includes geometric isomers. It is understood that a substituent may be attached at a chiral center of a carbon atom. Therefore, the invention includes enantiomers, diastereomers or racemates of the compound. “Enantiomers” are a pair of stereoisomers that are non-superimposable mirror images of each other. A 1:1 mixture of a pair of enantiomers is a "racemic” mixture. The term is used to designate a racemic mixture where appropriate. "Diastereoisomers” are stereoisomers that have at least two asymmetric atoms, but which are not mirror-images of each other. The absolute stereochemistry is specified according to the Cahn- Ingold- Prelog R-S system. When a compound is a pure enantiomer the stereochemistry at each chiral carbon may be specified by either R or S. Resolved compounds whose absolute configuration is unknown can be designated (+) or (-) depending on the direction (dextro- or levorotatory) which they rotate plane polarized light at the wavelength of the sodium D line. Certain of the compounds described herein contain one or more asymmetric centers or axes and may thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms that may be defined, in terms of absolute stereochemistry, as (R)- or (S)-. The present invention is meant to include all such possible isomers, including racemic mixtures, optically pure forms and intermediate mixtures. Optically active (R)- and (S)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents, or resolved using

conventional techniques. If the compound contains a double bond, the substituent may be E or Z configuration. If the compound contains a disubstituted cycloalkyl, the cycloalkyl substituent may have a cis- or trans-configuration.

A compound of the formula I may exist in tautomeric form. All such tautomers are part of the present invention.

A compound of the formula I may exist in free form or in salt form, for example a basic compound in acid addition salt form or an acidic compound in the form of a salt with a base. All of such free compounds and salts are part of the present invention.

In one embodiment, the invention relates to a compound of the formula I, Ia, Ib, Ic, Id or Ie in free form. In another embodiment, the invention relates to a compound of the formula I, Ia, Ib, Ic, Id or Ie as defined herein, in salt form. In another embodiment, the invention relates to a compound of the formula I, Ia, Ib, Ic, Id or Ie as defined herein, in acid addition salt form. In a further embodiment, the invention relates to a compound of the formula I, Ia, Ib, Ic, Id or Ie as defined herein, in pharmaceutically acceptable salt form. In yet a further embodiment, the invention relates to a compound of the formula I, Ia, Ib, Ic, Id or Ie as defined herein, in hydrochloride salt form. In yet a further embodiment, the invention relates to any one of the compounds of the Examples in free form. In yet a further embodiment, the invention relates to any one of the compounds of the Examples in salt form. In yet a further embodiment, the invention relates to any one of the compounds of the Examples in acid addition salt form. In yet a further embodiment, the invention relates to any one of the compounds of the Examples in pharmaceutically acceptable salt form. In yet a further embodiment, the invention relates to any one of the compounds of the Examples in hydrochloride salt form.

As used herein, the terms “salt” or “salts” refers to an acid addition or base addition salt of a compound of the invention. “Salts” include in particular “pharmaceutically acceptable salts”. The term “pharmaceutically acceptable salts” refers to salts that retain the biological effectiveness and properties of the compounds of this invention and, which typically are not biologically or otherwise undesirable. In many cases, the compounds of the present invention are capable of forming acid and/or base salts by virtue of the presence of amino and/or carboxyl groups or groups similar thereto.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts can be formed with inorganic acids and organic acids, e.g., acetate, aspartate, benzoate, besylate, bromide/hydrobromide,

bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfornate, chloride/hydrochloride, chlortheophyllonate, citrate, ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hippurate, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, stearate, succinate, sulfosalicylate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts. Inorganic acids from which salts can be derived include, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid and phosphoric acid. Organic acids from which salts can be derived include, for example, acetic acid, propionic acid, glycolic acid, oxalic acid, maleic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, toluenesulfonic acid and sulfosalicylic acid. Pharmaceutically acceptable base addition salts can be formed with inorganic and organic bases. Inorganic bases from which salts can be derived include, for example, ammonium salts and metals from columns I to XII of the periodic table. In certain embodiments, the salts are derived from sodium, potassium, ammonium, calcium, magnesium, iron, silver, zinc, and copper; particularly suitable salts include ammonium, potassium, sodium, calcium and magnesium salts.

Organic bases from which salts can be derived include, for example, primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines and basic ion exchange resins. Certain organic amines include isopropylamine, benzathine, cholinate, diethanolamine, diethylamine, lysine, meglumine, piperazine and tromethamine.

The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be synthesized from a parent compound, a basic or acidic moiety, by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting free acid forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base (such as Na, Ca, Mg, or K hydroxide, carbonate, bicarbonate or the like), or by reacting free base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate acid. Such reactions are typically carried out in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two. Generally, use of non-aqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile is desirable, where practicable. Lists of additional suitable salts can be found, e.g., in “Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); and in

"Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

When both a basic group and an acid group are present in the same molecule, the compounds of the present invention may also form internal salts, e.g., zwitterionic molecules.

Furthermore, the compounds of the present invention, including their salts, can also be obtained in the form of their hydrates, or include other solvents used for their crystallization. The compounds of the present invention may inherently or by design form solvates with pharmaceutically acceptable solvents (including water); therefore, it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms. The term "solvate" refers to a molecular complex of a compound of the present invention (including pharmaceutically acceptable salts thereof) with one or more solvent molecules. Such solvent molecules are those commonly used in the pharmaceutical art, which are known to be innocuous to the recipient, e.g., water, ethanol, and the like. The term "hydrate" refers to the complex where the solvent molecule is water.

The compounds of the present invention, including salts, hydrates and solvates thereof, may inherently or by design form polymorphs. All such polymorphs are part of the present invention.

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotope-labeled compounds of the formula I, wherein one or more than one atom is / are replaced by one or more than one atom having the same atomic number as, but an atomic mass different from, the one(s) usually found in nature. Examples of such isotopes are those of carbon, such as ^{11}C, ^{13}C or ^{14}C, chlorine, such as ^{36}Cl, fluorine, such as ^{18}F, bromine, such as ^{76}Br, hydrogen, such as ^{2}H or ^{3}H, iodine, such as ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I or ^{131}I, nitrogen, such as ^{13}N or ^{15}N, oxygen, such as ^{15}O, ^{17}O or ^{18}O, phosphorus, such as ^{32}P, or sulphur, such as ^{35}S. An isotope-labeled compound of the formula I can be prepared by a process analogous to those described in the Examples or by a conventional technique known to those skilled in the art using an appropriate isotopically-labeled reagent or starting material. The incorporation of a heavier isotope, such as ^{2}H (deuterium or D), may provide greater metabolic stability to a compound of the formula I, which may result in, for example, an increased *in vivo*-half-life of the compound or in reduced dosage requirements. Certain isotope-labeled compounds of the formula I, for example those incorporating a radioactive isotope, such as ^{3}H or ^{14}C, may be used in drug or substrate-tissue distribution studies. Compounds of the formula I with a positron emitting

isotope, such as ^{11}C, ^{18}F, ^{13}N or ^{15}O, may be useful in positron emission tomography (PET) or single photon emission computed tomography (SPECT) studies, e. g. to examine substrate-receptor occupancies.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D_2O, d_6-acetone, d_6-DMSO.

Compounds of the invention, i.e. compounds of formula I, Ia, Ib, Ic, Id or Ie that contain groups capable of acting as donors and/or acceptors for hydrogen bonds may be capable of forming co-crystals with suitable co-crystal formers. These co-crystals may be prepared from compounds of formula I, Ia, Ib, Ic, Id or Ie by known co-crystal forming procedures. Such procedures include grinding, heating, co-subliming, co-melting, or contacting in solution compounds of formula I, Ia, Ib, Ic, Id or Ie with the co-crystal former under crystallization conditions and isolating co-crystals thereby formed. Suitable co-crystal formers include those described in WO 2004/078163. Hence the invention further provides co-crystals comprising a compound of formula I, Ia, Ib, Ic, Id or Ie.

In certain embodiments, the invention relates to a compound of the formula I, Ia, Ib, Ic, Id or Ie, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in which:

(1) X_1 is CR_1 or N;
X_3 is CR_3 or N;
X_4 is CR_4 or N;
X_5 is CR_5;
wherein at least one of X_1, X_3 and X_4 is N and not more than 2 of X_1, X_3 and X_4 are N.

(2) X_1 is CH or N;
X_3 is CH or N;
X_4 is CR_4 or N;
X_5 is CR_5;
wherein one and not more than one of X_1, X_3 and X_4 is N;

(3) X_1 is N; X_3 is CR_3; X_4 is CR_4; and X_5 is CR_5.

(4) X_1 is CR_1; X_3 is N; X_4 is CR_4; and X_5 is CR_5.

(5) X_1 is CR_1; X_3 is CR_3; X_4 is N; and X_5 is CR_5.

(6) X_1 is CR_1; X_3 is CR_3; X_4 is CR_4; and X_5 is N.

(7) X_1 is N; X_3 is N; X_4 is CR_4; and X_5 is CR_5.

(8) X_1 is N; X_3 is CR_3; X_4 is N; and X_5 is CR_5.

(9) X_1 is N; X_3 is CR_3; X_4 is CR_4; and X_5 is N.

(10) X_1 is CR_1; X_3 is N; X_4 is N; and X_5 is CR_5.

(11) X_1 is CR_1; X_3 is N; X_4 is CR_4; and X_5 is N.

(12) X_1 is CR_1; X_3 is CR_3; X_4 is N; and X_5 is N.

(13) R_1 is hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy, halogen-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio, halogen-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkylthio, (C_{2-8})alkenyl, or (C_{2-8})alkynyl.

(14) R_1 is hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, or halogen-(C_{1-4})alkoxy.

(15) R_1 is hydrogen.

(16) R_2 is an aryl or heteroaryl group G_1, which group G_1 is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, amino, amino-(C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkyl-amino-(C_{1-6})alkyl, di(C_{1-4})alkyl-amino-(C_{1-6})alkyl, aminocarbonyl, thiocarbamoyl, halogen, (C_{1-6})alkyl, halogen-(C_{1-6})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-6})alkoxy, halogen-(C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkylthio, halogen-(C_{1-6})alkylthio, (C_{1-6})alkoxy-(C_{1-6})alkyl, (C_{3-6})cycloalkyl-(C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkoxy-(C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkoxy-(C_{1-6})alkylthio, (C_{1-6})alkylthio-(C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkylthio-(C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkylthio-(C_{1-6})alkylthio, (C_{2-6})alkenyl, (C_{2-6})alkynyl, (C_{2-6})alkenoxy, (C_{2-6})alkynoxy and a (C_{3-6})cycloalkyl, aryl, heteroaryl or non-aromatic heterocyclyl group G_2, which group G_2 is optionally substituted by 1 to 4 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, aminocarbonyl, halogen, (C_{1-6})alkyl, halogen-(C_{1-6})alkyl, hydroxy, (C_{1-6})alkoxy, halogen-(C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkylthio, halogen-(C_{1-6})alkylthio, (C_{1-6})alkoxy-(C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkoxy-(C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkoxy-(C_{1-6})alkylthio, (C_{1-6})alkylthio-(C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkylthio-(C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkylthio-(C_{1-6})alkylthio, (C_{2-6})alkenyl and (C_{2-6})alkynyl.

(17) R_2 is a heteroaryl group, which is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, amino, amino-(C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkyl-amino-(C_{1-6})alkyl, di(C_{1-4})alkyl-amino-(C_{1-6})alkyl, aminocarbonyl, thiocarbamoyl, halogen, (C_{1-6})alkyl, halogen-(C_{1-6})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-6})alkoxy, halogen-(C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkylthio, halogen-(C_{1-6})alkylthio, (C_{1-6})alkoxy-(C_{1-6})alkyl, (C_{3-6})cycloalkyl-(C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkoxy-(C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkoxy-(C_{1-6})alkylthio, (C_{1-6})alkylthio-(C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkylthio-(C_{1-6})

$_{6}$)alkoxy, (C_{1-6})alkylthio-(C_{1-6})alkylthio, (C_{2-6})alkenyl, (C_{2-6})alkynyl, (C_{2-6})alkenoxy, (C_{2-6})alkynoxy.

(18) R_2 is a 9- or 10- or membered bicyclic heteroaryl group, which is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, amino, amino-(C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkyl-amino-(C_{1-6})alkyl, di(C_{1-4})alkyl-amino-(C_{1-6})alkyl, aminocarbonyl, thiocarbamoyl, halogen, (C_{1-6})alkyl, halogen-(C_{1-6})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-6})alkoxy, halogen-(C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkylthio, halogen-(C_{1-6})alkylthio, (C_{1-6})alkoxy-(C_{1-6})alkyl, (C_{3-6})cycloalkyl-(C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkoxy-(C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkoxy-(C_{1-6})alkylthio, (C_{1-6})alkylthio-(C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkylthio-(C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkylthio-(C_{1-6})alkylthio, (C_{2-6})alkenyl, (C_{2-6})alkynyl, (C_{2-6})alkenoxy, (C_{2-6})alkynoxy.

(19) R_2 is a 9- or 10- or membered bicyclic heteroaryl group, which is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, amino, halogen, (C_{1-4})alkyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, hydroxy, oxo, (C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkyl and halogen-(C_{1-4})alkoxy.

(20) R_2 is a 9-membered bicyclic heteroaryl group in which structure 1, 2 or 3 ring members are nitrogen ring members, which is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, amino, amino-(C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkyl-amino-(C_{1-6})alkyl, di(C_{1-4})alkyl-amino-(C_{1-6})alkyl, aminocarbonyl, thiocarbamoyl, halogen, (C_{1-6})alkyl, halogen-(C_{1-6})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-6})alkoxy, halogen-(C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkylthio, halogen-(C_{1-6})alkylthio, (C_{1-6})alkoxy-(C_{1-6})alkyl, (C_{3-6})cycloalkyl-(C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkoxy-(C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkoxy-(C_{1-6})alkylthio, (C_{1-6})alkylthio-(C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkylthio-(C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkylthio-(C_{1-6})alkylthio, (C_{2-6})alkenyl, (C_{2-6})alkynyl, (C_{2-6})alkenoxy, (C_{2-6})alkynoxy.

(21) R_2 is a 9-membered bicyclic heteroaryl group in which structure 1, 2 or 3 ring members are nitrogen ring members, which is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, amino, halogen, (C_{1-4})alkyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, hydroxy, oxo, (C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkyl and halogen-(C_{1-4})alkoxy.

(22) R_2 is a 5- or 6-membered heteroaryl group in which structure 1, 2, 3, or 4 ring members are hetero ring members independently selected from the group consisiting of a nitrogen ring member, an oxygen ring member and a sulfur ring member, which group is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, amino, aminocarbonyl, thiocarbamoyl, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-4})alkoxy, halogen-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio, halogen-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkyl, (C_{3-4})cycloalkyl-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-}

$_4$)alkylthio, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkylthio, (C_{2-4})alkenyl, (C_{2-4})alkynyl, (C_{2-4})alkenoxy, and (C_{2-4})alkynoxy.

(23) R_2 is a 6-membered heteroaryl group in which structure 1, 2, 3, or 4 ring members are hetero ring members independently selected from the group consisiting of a nitrogen ring member, an oxygen ring member and a sulfur ring member, which group is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, amino, aminocarbonyl, thiocarbamoyl, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-4})alkoxy, halogen-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio, halogen-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkyl, (C_{3-4})cycloalkyl-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkylthio, (C_{2-4})alkenyl, (C_{2-4})alkynyl, (C_{2-4})alkenoxy, and (C_{2-4})alkynoxy.

(24) R_2 is a 6-membered heteroaryl group in which structure 1, 2, 3, or 4 ring members are hetero ring members independently selected from the group consisiting of a nitrogen ring member, an oxygen ring member and a sulfur ring member, which group is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, amino, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-4})alkoxy and halogen-(C_{1-4})alkoxy.

(25) R_2 is a pyridyl or pyrazinyl group which is optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, amino, aminocarbonyl, thiocarbamoyl, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-4})alkoxy, halogen-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio, halogen-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkyl, (C_{3-4})cycloalkyl-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkylthio, (C_{2-4})alkenyl, (C_{2-4})alkynyl, (C_{2-4})alkenoxy, and (C_{2-4})alkynoxy.

(26) R_2 is a pyridyl or pyrazinyl group which is optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, amino, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-4})alkoxy and halogen-(C_{1-4})alkoxy.

(27) R_2 is a pyridin-2-yl or pyrazin-2-yl group which is optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, amino, aminocarbonyl, thiocarbamoyl, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-4})alkoxy, halogen-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio, halogen-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkyl, (C_{3-4})cycloalkyl-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkylthio, (C_{2-4})alkenyl, (C_{2-4})alkynyl, (C_{2-4})alkenoxy, and (C_{2-4})alkynoxy.

(28) R_2 is a pyridin-2-yl or pyrazin-2-yl group which is optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, amino, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-4})alkoxy and halogen-(C_{1-4})alkoxy.

(29) R_2 is a pyridin-2-yl or pyrazin-2-yl group which is optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, amino, fluoro, bromo, chloro, hydroxyl, oxo, methyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy and trifluromethoxy.

(30) R_2 is a pyridyl or pyrazinyl group which is substituted by 1, 2 or 3 substituents and wherein one of the substituents is located at the *para* position of the pyridyl or pyrazinyl group relative to the amide linker and wherein the substituents are independently selected from the group, consisting of cyano, amino, aminocarbonyl, thiocarbamoyl, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-4})alkoxy, halogen-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio, halogen-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkyl, (C_{3-4})cycloalkyl-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkylthio, (C_{2-4})alkenyl, (C_{2-4})alkynyl, (C_{2-4})alkenoxy, and (C_{2-4})alkynoxy.

(31) R_2 is a pyridyl or pyrazinyl group which is substituted by 1, 2 or 3 substituents and wherein one of the substituents is located at the *para* position of the pyridyl or pyrazinyl group relative to the amide linker and wherein the substituents are independently selected from the group, consisting of cyano, amino, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-4})alkoxy and halogen-(C_{1-4})alkoxy.

(32) R_2 is a pyridin-2-yl or pyrazin-2-yl group which is substituted by 1, 2 or 3 substituents and wherein one of the substituents is located at the *para* position of the pyridin-2-yl or pyrazin-2-yl group relative to the amide linker and wherein the substituents are independently selected from the group, consisting of cyano, amino, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-4})alkoxy and halogen-(C_{1-4})alkoxy.

(33) R_2 is a pyridyl or pyrazinyl group which is substituted by 2 or 3 substituents and wherein one of the substituents is located at the *para* position and one of the substituents is located at the *ortho* position of the pyridyl or pyrazinyl group relative to the amide linker and wherein the substituents are independently selected from the group, consisting of cyano, amino, aminocarbonyl, thiocarbamoyl, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-4})alkoxy, halogen-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio, halogen-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkyl, (C_{3-4})cycloalkyl-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkylthio, (C_{2-4})alkenyl, (C_{2-4})alkynyl, (C_{2-4})alkenoxy, and (C_{2-4})alkynoxy.

(34) R_2 is a pyridyl or pyrazinyl group which is substituted by 2 or 3 substituents and wherein one of the substituents is located at the *para* position and one of the substituents is located at the *ortho* position of the pyridyl or pyrazinyl group relative to the amide linker and wherein the substituents are independently selected from the group, consisting of cyano, amino, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-4})alkoxy and halogen-(C_{1-4})alkoxy.

(35) R_2 is a pyridin-2-yl or pyrazin-2-yl group which is substituted by 2 substituents and wherein one of the substituents is located at the *para* position and one of the substituents is located at the *ortho* position of the pyridin-2-yl or pyrazin-2-yl group relative to the amide linker and wherein the substituents are independently selected from the group, consisting of cyano, amino, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-4})alkoxy and halogen-(C_{1-4})alkoxy.

(36) R_2 is a pyridin-2-yl or pyrazin-2-yl group which is substituted by 2 substituents and wherein one of the substituents is located at the *para* position and one of the substituents is located at the *ortho* position of the pyridin-2-yl or pyrazin-2-yl group relative to the amide linker and wherein the substituents are independently selected from the group, consisting of cyano, amino, fluoro, bromo, chloro, hydroxyl, oxo, methyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy and trifluromethoxy.

(37) R_3 is hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, halogen-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio, halogen-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkylthio, (C_{2-4})alkenyl, or (C_{2-4})alkynyl.

(38) R_3 is hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, or halogen-(C_{1-4})alkoxy.

(39) R_3 is hydrogen.

(40) R_4 is hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, halogen-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio, halogen-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkylthio, (C_{2-4})alkenyl, or (C_{2-4})alkynyl.

(41) R_4 is hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, or halogen-(C_{1-4})alkoxy.

(42) R_4 is hydrogen or halogen.

(43) R_4 is hydrogen.

(44) R_4 is fluoro.

(45) R_5 is hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, halogen-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio, halogen-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkylthio, (C_{2-4})alkenyl, or (C_{2-4})alkynyl.

(46) R_5 is hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, or halogen-(C_{1-4})alkoxy.

(47) R_5 is hydrogen or halogen.

(48) R_5 is hydrogen or fluoro.

(49) R_5 is halogen.

(50) R_5 is fluoro;

(51) R_5 is hydrogen.

(52) R_6 is hydrogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, hydroxy-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkyl, mercapto-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkyl, amino-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkyl-amino-(C_{1-4})alkyl, di(C_{1-4})alkyl-amino-(C_{1-4})alkyl, (C_{2-4})alkenyl, or (C_{2-4})alkynyl.

(53) R_6 is (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, hydroxy-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkyl, mercapto-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkyl, amino-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkyl-amino-(C_{1-4})alkyl, di(C_{1-4})alkyl-amino-(C_{1-4})alkyl, (C_{2-4})alkenyl, or (C_{2-4})alkynyl.

(54) R_6 is (C_{1-3})alkyl or halogen-(C_{1-3})alkyl.

(55) R_6 is (C_{1-3})alkyl or fluoro-(C_{1-3})alkyl.

(56) R_6 is methyl, fluoromethyl, difluoromethyl or trifluoromethyl.

(57) E_1 is $-C(R_7)(R_8)-$, or $-C(R_7)(R_8)-C(R_9)(R_{10})-$.

(58) E_1 is $-C(R_7)(R_8)-$.

(59) E_2 is $-C(R_{11})(R_{12})-$, or $-C(R_{11})(R_{12})-C(R_{13})(R_{14})-$.

(60) E_2 is $-C(R_{11})(R_{12})-$.

(61) either

each of R_7 and R_8 is independently selected from the group, consisting of hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl and (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl;

or

R_7 and R_8, taken together, are oxo or $-CH_2-CH_2-$.

(62) either

each of R_7 and R_8 is independently selected from the group, consisting of hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-3})alkyl and halogen-(C_{1-3})alkyl;

or

R_7 and R_8, taken together, are oxo or $-CH_2-CH_2-$.

(63) either

each of R_7 and R_8 is hydrogen;

or

R_7 and R_8, taken together, are oxo.

(64) each of R_7 and R_8 is hydrogen.

(65) either

each of R_9 and R_{10} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl and (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl;

or

R_9 and R_{10}, taken together, are oxo or $-CH_2-CH_2-$.

(66) each of R_9 and R_{10} is hydrogen.

(67) either

each of R_{11} and R_{12} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl and (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl;

or

R_{11} and R_{12}, taken together, are oxo or $-CH_2-CH_2-$;

(68) each of R_{11} and R_{12} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, halogen, (C_{1-8})alkyl and halogen-(C_{1-8})alkyl;

each of R_{11} and R_{12} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, (C_{1-8})alkyl and halogen-(C_{1-8})alkyl;

(69) either

each of R_{11} and R_{12} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-3})alkyl and halogen-(C_{1-3})alkyl;

or

R_{11} and R_{12}, taken together, are oxo or $-CR_{15}R_{16}-CR_{17}R_{18}-$

wherein R_{16}, R_{17}, R_{18} and R_{19} are independently selected from hydrogen and fluoro;

(70) either

each of R_{11} and R_{12} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, (C_{1-3})alkyl and halogen-(C_{1-3})alkyl;

or

R_{11} and R_{12}, taken together, are oxo;

(71) either

each of R_{11} and R_{12} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, methyl and ethyl;

or

R_{11} and R_{12}, taken together, are oxo;

(72) each of R_{11} and R_{12} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, (C_{1-3})alkyl and halogen-(C_{1-3})alkyl;

(73) R_{11} is (C_{1-8})alkyl, and R_{12} is halogen-(C_{1-8})alkyl;

(74) R_{11} is (C_{1-3})alkyl, and R_{12} is halogen-(C_{1-3})alkyl;

(75) each of R_{11} and R_{12} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, (C_{1-3})alkyl and fluoro-(C_{1-3})alkyl;

(76) each of R_{11} and R_{12} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, methyl, fluoromethyl, difluoromethyl and trifluoromethyl;

(77) R_{11} and R_{12} is hydrogen;

(78) R_{11} and R_{12}, taken together, are oxo;

(79) either

each of R_{13} and R_{14} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl and (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl;

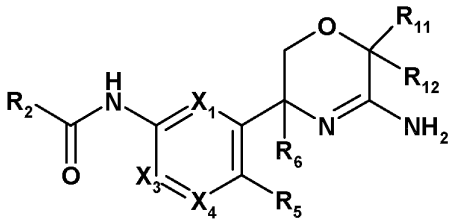
or

R_{13} and R_{14}, taken together, are oxo or $-CH_2-CH_2-$;

(80) each of R_{13} and R_{14} is hydrogen.

The skilled person would understand that the embodiments **(1)** to **(80)** may be used independently, collectively or in any combination or sub-combination to the limit the scope of the invention as described hereinbefore in relation to compounds of the formula I, Ia, Ib, Ic, Id or Ie.

In one embodiment, the invention relates to a compound of the formula



(Ic),

in which

X_1 is CR_1 or N;

X_3 is CR_3 or N;

X_4 is CR_4 or N;

wherein at least one of X_1, X_3 and X_4 is N and not more than 2 of X_1, X_3 and X_4 are N;

R_1 is hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, or halogen-(C_{1-4})alkoxy;

R_2 is a 5- or 6-membered heteroaryl group in which structure 1, 2, 3, or 4 ring members are hetero ring members independently selected from the group consisiting of a nitrogen ring member, an oxygen ring member and a sulfur ring member, which group is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, amino, aminocarbonyl, thiocarbamoyl, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-4})alkoxy, halogen-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio, halogen-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkylthio, (C_{2-4})alkenyl, (C_{2-4})alkynyl, (C_{2-4})alkenoxy, and (C_{2-4})alkynoxy;

R_3, R_4 and R_5 are independently selected from the group consisting of hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, or halogen-(C_{1-4})alkoxy;

R_6 is (C_{1-3})alkyl or fluoro-(C_{1-3})alkyl; and

each of R_{11} and R_{12} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, (C_{1-3})alkyl and halogen-(C_{1-3})alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment, the invention relates to a compound of the formula Ic

in which

X_1 is CH or N;

X_3 is CH or N;

X_4 is CR_4 or N;

wherein one and not more than one of X_1, X_3 and X_4 is N;

R_2 is a pyridyl or pyrazinyl group which is optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, amino, aminocarbonyl, thiocarbamoyl, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-4})alkoxy, halogen-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio, halogen-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkylthio, (C_{2-4})alkenyl, (C_{2-4})alkynyl, (C_{2-4})alkenoxy, and (C_{2-4})alkynoxy;

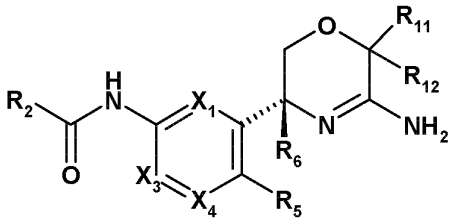
R_4 and R_5 are independently hydrogen, or halogen;

R_6 is (C_{1-3})alkyl or fluoro-(C_{1-3})alkyl; and

each of R_{11} and R_{12} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, (C_{1-3})alkyl and fluoro-(C_{1-3})alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment, the invention relates to a compound of the formula



(Id),

in which

X_1 is CH or N;

X_3 is CH or N;

X_4 is CR_4 or N;

wherein one and not more than one of X_1, X_3 and X_4 is N;

R_2 is a pyridyl or pyrazinyl group which is substituted by 2 or 3 substituents and wherein one of the substituents is located at the *para* position and one of the substituents is located at the *ortho* position of the pyridyl or pyrazinyl group relative to the amide linker and wherein the substituents are independently selected from the group, consisting of cyano, amino, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-4})alkoxy and halogen-(C_{1-4})alkoxy;

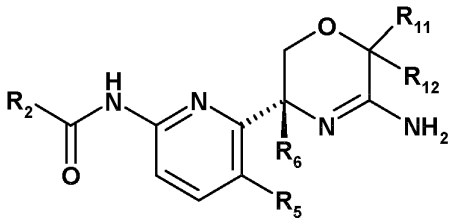
R_4 and R_5 are independently hydrogen, or halogen;

R_6 is methyl, fluoromethyl, difluoromethyl or trifluoromethyl; and

each of R_{11} and R_{12} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, methyl, fluoromethyl, difluoromethyl and trifluoromethyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment, the invention relates to a compound of the formula



(Ie),

in which

R_2 is a pyridin-2-yl or pyrazin-2-yl group which is substituted by 2 substituents and wherein one of the substituents is located at the *para* position and one of the substituents is located at the *ortho* position of the pyridin-2-yl or pyrazin-2-yl group relative to the amide linker and wherein the substituents are independently selected from the group, consisting of cyano, amino, fluoro, bromo, chloro, hydroxyl, oxo, methyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy and trifluromethoxy;

R_5 is hydrogen or fluoro;

R_6 is methyl, fluoromethyl or difluoromethyl; and

each of R_{11} and R_{12} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, methyl, fluoromethyl, difluoromethyl and trifluoromethyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment, the invention relates to a compound of the invention which is selected from:

5-Bromo-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3-methyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]-oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

5-Chloro-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

5-Bromo-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

4,6-Dideutero-5-chloro-3-trideuteromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

5-Thiocarbamoyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoro-methyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
5-Cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;
4,6-Dideutero-5-chloro-3-trideuteromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [4-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
5-Chloro-pyridine-2-carboxylic acid [4-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [4-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;
5-Bromo-pyridine-2-carboxylic acid [5-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-6-chloro-pyridin-3-yl]-amide;
3-Amino-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
5-Chloro-4,6-dideuterio-3-trideuteriomethyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
5-Bromo-3-chloro-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;
5-Methoxy-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;
3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;
3-Amino-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;
5-Difluoromethoxy-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;
3-Chloro-5-difluoromethoxy-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

3,5-Dichloro-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;
5-Fluoromethoxy-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;
5-Methyl-pyrazine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;
3-Chloro-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;
3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [4-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;
3-Chloro-5-difluoromethoxy-pyridine-2-carboxylic acid [4-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;
5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [4-(5-amino-6,6-bis-fluoromethyl-3-methyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;
5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3-difluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4] oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;
3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3-difluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4] oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;
3,5-Dimethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;
3-Amino-5-(3-fluoro-propoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;
3-Amino-5-(2-methoxy-ethyl)-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazine-2-carboxylic acid [6-((5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;
3-Amino-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;
3-Amino-5-(2,2-difluoro-ethyl)-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;
4-Chloro-1-difluoromethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;
6-Chloro-1-(2,2-difluoro-ethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide; and
6-Chloro-1-(2-methoxy-ethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;
and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In another embodiment, the invention relates to a compound of the invention which is selected from:

5-Bromo-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-5-amino-3-methyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]-oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

5-Chloro-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

5-Bromo-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

4,6-Dideutero-5-chloro-3-trideuteromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

5-Thiocarbamoyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

5-Cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3S,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

5-Cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3S,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

4,6-Dideutero-5-chloro-3-trideuteromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [4-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

5-Chloro-pyridine-2-carboxylic acid [4-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [4-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [4-((3S,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

5-Bromo-pyridine-2-carboxylic acid [5-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-6-chloro-pyridin-3-yl]-amide;

3-Amino-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

5-Chloro-4,6-dideuterio-3-trideuteriomethyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

5-Bromo-3-chloro-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R, 6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

5-Methoxy-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

3-Amino-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3S,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

5-Difluoromethoxy-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

3-Chloro-5-difluoromethoxy-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

3,5-Dichloro-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

5-Fluoromethoxy-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

5-Methyl-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

3-Chloro-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [4-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

3-Chloro-5-difluoromethoxy-pyridine-2-carboxylic acid [4-((3S,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [4-((R)-5-amino-6,6-bis-fluoromethyl-3-methyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-5-amino-3-difluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4] oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((S)-5-amino-3-difluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4] oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-5-amino-3-difluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4] oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

3,5-Dimethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

3-Amino-5-(3-fluoro-propoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

3-Amino-5-(2-methoxy-ethyl)-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

3-Amino-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

3-Amino-5-(2,2-difluoro-ethyl)-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

4-Chloro-1-difluoromethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

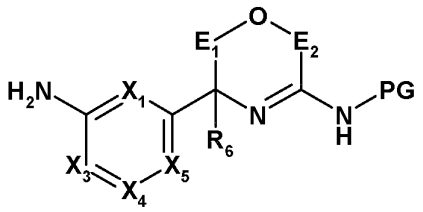
6-Chloro-1-(2,2-difluoro-ethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide; and

6-Chloro-1-(2-methoxy-ethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

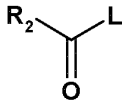
In a further aspect, the invention relates to a process for the preparation of a compound of the formula I, in free form or in salt form, comprising

a) the reaction of a compound of the formula



(II),

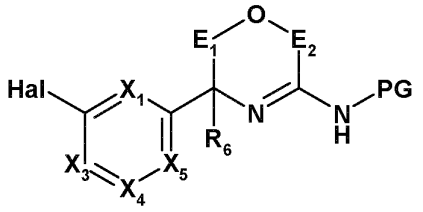
in free form or in salt form, in which X_1, X_3, X_4, X_5, R_6, E_1 and E_2 are as defined for the formula I and PG is a protecting group, with a compound of the formula



(III),

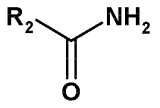
in which R_2 is as defined for the formula I and L is a leaving group, for example a hydroxy group, in free form or in salt form,

b) the reaction of a compound of the formula



(IIa),

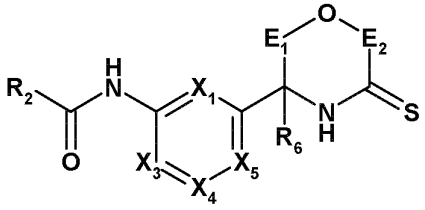
in free form or in salt form, in which X_1, X_3, X_4, X_5, R_6, E_1 and E_2 are as defined for the formula I, Hal is halogen, for example bromine, and PG is a protecting group, with a compound of the formula



(IIIa),

in which R_2 is as defined for the formula I, in free form or in salt form,

c) the reaction of a compound of the formula



(IV),

in which X_1, X_3, X_4, X_5, R_2, R_6, E_1 and E_2 are as defined for the formula I, in free form or in salt form, with ammonia,

d) the optional reduction, oxidation or other functionalisation of the resulting compound,

e) the cleavage of any protecting group(s) optionally present and

f) the recovery of the so obtainable compound of the formula I in free form or in salt form.

The reactions can be effected according to conventional methods, for example as described in the Examples.

The working-up of the reaction mixtures and the purification of the compounds thus obtainable may be carried out in accordance with known procedures.

Salts may be prepared from free compounds in known manner, and vice-versa.

In more detail, the reaction of a compound of formula (II) with a compound of formula (III) as described in step a) may be carried out in the presence of a suitable coupling agent, for example 1-hydroxy-7-azabenzotriazole, a suitable activating agent, for example 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, a suitable base, for example diisopropylethylamine, a suitable solvent, for example dimethylformamide, and at a suitable temperature, for example 0 to 50 °C, more suitably 0 to 25 °C.

In more detail, the reaction of a compound of formula (IIa) with a compound of formula (IIIa) as described in step b) may be carried out in the presence of, a suitable catalyst, for example tris(dibenzylidene-acetone) di palladium, a suitable ligand, for example Xanthphos, a suitable base, for example cesium carbonate, a suitable solvent, for example 1,4-dioxane, and at a suitable temperature, for example 10 to 100 °C, more suitably 30 to 85 °C.

In more detail, the reaction of a compound of formula (IV) with ammonia as described in step c) may be carried out in the presence of a suitable solvent, for example methanol, and at a suitable temperature, for example 0 to 50 °C, more suitably 0 to 30 °C.

Compounds of the formula I can also be prepared by further processes, which processes are further aspects of the invention, for example as described in the Examples.

The starting materials of the formulae II, IIa, III, IIIa and IV are known or may be prepared according to conventional procedures starting from known compounds, may be prepared

from known compounds as described in the Examples or may be prepared using procedures analogous to those described in the Examples.

Compounds of the formula I, in free form, salt form, or in pharmaceutically acceptable salt form, hereinafter often referred to as "agents of the invention", exhibit valuable pharmacological properties, when tested *in vitro* or *in vivo*, and may, therefore, be useful in medicaments, in therapy or for use as research chemicals, for example as tool compounds.

For example, agents of the invention are inhibitors of BACE-1 and BACE-2 and may be used for the treatment or prevention of a condition, disease or disorder involving processing by such enzymes, particularly the generation of beta-amyloid and the subsequent aggregation into oligomers and fibrils, and loss of β cell mass and/or function.

The inhibiting properties of an agent of the invention towards proteases can be evaluated in tests as described hereinafter.

Test 1: Inhibition of human BACE-1

Recombinant BACE-1 (extracellular domain, expressed in baculovirus and purified using standard methods) at 0.1 to 10 nM concentrations is incubated with the test compound at various concentrations for 1 hour at room temperature in 10 to 100 mM acetate buffer, pH 4.5, containing 0.1 % CHAPS. Synthetic fluorescence-quenched peptide substrate, derived from the sequence of APP and containing a suitable fluorophore-quencher pair, is added to a final concentration of 1 to 5 µM, and the increase in fluorescence is recorded at a suitable excitation / emission wavelength in a microplate spectro-fluorimeter for 5 to 30 minutes in 1-minute intervals. IC_{50} values are calculated from percentage of inhibition of BACE-1 activity as a function of the test compound concentration.

Test 2: Inhibition of human BACE-2

Recombinant BACE-2 (extracellular domain, expressed in baculovirus and purified using standard methods) at 0.1 to 10 nM concentrations is incubated with the test compound at various concentrations for 1 hour at room temperature in 10 to 100 mM acetate buffer, pH 4.5, containing 0.1 % CHAPS. Synthetic fluorescence-quenched peptide substrate, derived from the sequence of APP and containing a suitable fluorophore-quencher pair, is added to a final concentration of 1 to 5 µM, and the increase in fluorescence is recorded at a suitable excitation / emission wavelength in a microplate spectro-fluorimeter for 5 to 30 minutes in 1-

minute intervals. IC_{50} values are calculated from percentage of inhibition of BACE-2 activity as a function of the test compound concentration.

Test 3: Inhibition of human cathepsin D

Recombinant cathepsin D (expressed as procathepsin D in baculovirus, purified using standard methods and activated by incubation in sodium formate buffer pH 3.7) is incubated with the test compound at various concentrations for 1 hour at room temperature in sodium formate or sodium acetate buffer at a suitable pH within the range of pH 3.0 to 5.0. Synthetic peptide substrate Mca-Gly-Lys-Pro-Ile-Leu-Phe-Phe-Arg-Leu-Lys(DNP)-D-Arg-NH_2 is added to a final concentration of 1 to 5 µM, and the increase in fluorescence is recorded at excitation of 325 nm and emission at 400 nm in a microplate spectro-fluorimeter for 5 to 30 minutes in 1-minute intervals. IC_{50} values are calculated from the percentage of inhibition of cathepsin D-activity as a function of the test compound concentration.

Test 4: Inhibition of cellular release of amyloid peptide 1-40

Chinese hamster ovary cells are transfected with the human gene for amyloid precursor protein. The cells are plated at a density of 8000 cells/well into 96-well microtiter plates and cultivated for 24 hours in DMEM cell culture medium containing 10 % FCS. The test compound is added to the cells at various concentrations, and the cells are cultivated for 24 hours in the presence of the test compound. The supernatants are collected, and the concentration of amyloid peptide 1-40 is determined using state of the art immunoassay techniques, for example sandwich ELISA, homogenous time-resolved fluorescence (HTRF) immunoassay, or electro-chemiluminescence immunoassay. The potency of the compound is calculated from the percentage of inhibition of amyloid peptide release as a function of the test compound concentration.

Agents of the invention were tested in at least one of the above-described tests.

The compounds of the Examples show the following mean IC_{50} values in Test 1 described hereinbefore:

Table 1

Example	BACE-1 IC_{50} [µM]	Example	BACE-1 IC_{50} [µM]
1	0.39	2	0.79
3	2.6	4	1.6
5	0.27	6	0.55
7	2.1	8	0.005
9	6.2	10	0.039
11	0.004	12	0.49
13	3.7	14	8.1
15	>10	16	0.082
17	7.6	18	0.14
19	0.043	20	0.01
21	0.031	22	0.013
23	1.2	24	0.006
25	0.093	26	0.4
27	0.011	28	1.1
29	0.026	30	0.025
31	0.007	32	0.045
33	0.82	34	0.007
35	0.15	36	0.41
37	0.38	38	0.033
39	1.5	40	0.042
41	0.23	42	0.2
43	1.2	44	0.04
45	>10	46	0.01
47	>10	48	7.3

The compounds of the Examples show the following mean IC_{50} values in Test 2 described hereinbefore:

Table 2

Example	BACE-2 IC_{50} [µM]	Example	BACE-2 IC_{50} [µM]
1	0.26	2	0.36
3	1.4	4	1.7
5	1	6	0.24
7	8.7	8	0.02
9	9.9	10	0.1
11	0.012	12	1.3
13	1.5	14	4.8
15	> 10	16	0.055
17	4.2	18	0.13
19	0.082	20	0.041
21	0.008	22	0.005
23	> 10	24	0.01
25	0.015	26	6.4
27	0.012	28	1.9
29	0.024	30	0.024
31	0.001	32	0.007
33	0.33	34	0.03
35	0.12	36	0.28
37	0.43	38	0.16
39	6.5	40	0.17
41	0.13	42	1.0
43	>10	44	0.18
45	>10	46	0.005

47	5.4	48	>10

Compounds of the Examples show the following mean IC_{50} values in Test 4 described hereinbefore:

Table 3

Example	Amyloid-β1-40 release IC_{50} [μM]	Example	Amyloid-β1-40 release IC_{50} [μM]
1	0.041	2	0.058
3	0.14	4	0.098
5	0.04	6	0.063
7	0.64	8	0.006
9	1.9	10	0.017
11	0.002	12	0.28
13	0.55	14	0.66
15	NT	16	0.077
17	4.8	18	0.015
19	0.048	20	0.005
21	0.11	22	0.029
23	0.7	24	0.003
25	0.076	26	0.28
27	0.005	28	NT
29	0.024	30	0.024
31	0.01	32	0.026
33	0.13	34	0.003
35	0.14	36	0.41
37	0.083	38	0.005
39	0.29	40	0.012

41	0.161	42	0.072
43	0.37	44	0.03
45	3.6	46	NT
47	NT	48	NT

NT = Not Tested

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable carrier" includes any and all solvents, dispersion media, coatings, surfactants, antioxidants, preservatives (*e.g.*, antibacterial agents, antifungal agents), isotonic agents, absorption delaying agents, salts, preservatives, drugs, drug stabilizers, binders, excipients, disintegration agents, lubricants, sweetening agents, flavoring agents, dyes, and the like and combinations thereof, as would be known to those skilled in the art (see, for example, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Except insofar as any conventional carrier is incompatible with the active ingredient, its use in the therapeutic or pharmaceutical compositions is contemplated.

The term "a therapeutically effective amount" of a compound of the present invention refers to an amount of the compound of the present invention that will elicit the biological or medical response of a subject, for example, reduction or inhibition of an enzyme or a protein activity, or ameliorate symptoms, alleviate conditions, slow or delay disease progression, or prevent a disease, etc. In one non-limiting embodiment, the term “a therapeutically effective amount” refers to the amount of the compound of the present invention that, when administered to a subject, is effective to (1) at least partially alleviating, inhibiting, preventing and/or ameliorating a condition, or a disorder or a disease (i) mediated by BACE-1 or (ii) associated with BACE-1 activity, or (iii) characterized by activity (normal or abnormal) of BACE-1; or (2) reducing or inhibiting the activity of BACE-1. In another non-limiting embodiment, the term “a therapeutically effective amount” refers to the amount of the compound of the present invention that, when administered to a cell, or a tissue, or a non-cellular biological material, or a medium, is effective to at least partially reduce or inhibit the activity of BACE-1. The meaning of the term “a therapeutically effective amount” as illustrated in the above embodiments for BACE-1 also applies by the same means to any other relevant proteins/peptides/enzymes, such as BACE-2, or cathepsin D.

As used herein, the term “subject” refers to an animal. Typically the animal is a mammal. A subject also refers to for example, primates (*e.g.*, humans, male or female), cows, sheep, goats, horses, dogs, cats, rabbits, rats, mice, fish, birds and the like. In certain embodiments, the subject is a primate. In yet other embodiments, the subject is a human.

As used herein, the term “inhibit”, "inhibition" or “inhibiting” refers to the reduction or suppression of a given condition, symptom, or disorder, or disease, or a significant decrease in the baseline activity of a biological activity or process.

As used herein, the term “treat”, “treating" or "treatment" of any disease or disorder refers in one embodiment, to ameliorating the disease or disorder (i.e., slowing or arresting or reducing the development of the disease or at least one of the clinical symptoms thereof). In yet another embodiment, “treat”, "treating" or "treatment" refers to modulating the disease or disorder, either physically, (*e.g.*, stabilization of a discernible symptom), physiologically, (*e.g.*, stabilization of a physical parameter), or both.

As used herein, the term “prevention” of any particular disease or disorder refers to the administration of a compound of the invention to a subject before any symptoms of that disease or disorder are apparent.

As used herein, a subject is “in need of” a treatment if such subject would benefit biologically, medically or in quality of life from such treatment.

As used herein, the term an “agent” of the invention is used interchangeably with the term a “compound” of the invention and has no difference in meaning therefrom.

As used herein, the term "a,” "an,” "the” and similar terms used in the context of the present invention (especially in the context of the claims) are to be construed to cover both the singular and plural unless otherwise indicated herein or clearly contradicted by the context. The use of any and all examples, or exemplary language (*e.g.* "such as”) provided herein is intended merely to better illuminate the invention and does not pose a limitation on the scope of the invention otherwise claimed.

Due to their inhibiting properties towards proteases, and BACE-1 in particular, agents of the invention may be useful, e. g., in the treatment or prevention of a variety of disabilitating psychiatric, psychotic, neurological or vascular states, e. g. of a condition, disease or disorder of the vascular system or of the nervous system, in which beta-amyloid generation or aggregation plays a role. Based on the inhibition of BACE-2 (beta-site APP-cleaving

enzyme 2) or cathepsin D, which are close homologues of the pepsin-type aspartyl proteases and beta-secretase, and the correlation of BACE-2 or cathepsin D expression with a more tumorigenic or metastatic potential of tumor cells, the agents of the invention may also be useful as anti-cancer medicaments, e. g. in the suppression of the metastasis process associated with tumor cells. Furthermore, based on the inhibition of BACE-2 and the correlation of BACE-2 activity with TME27 cleavage and β cell mass, the agents of the invention may also be useful for treating or preventing loss of β cell mass and/or function, e.g. in the treatment of diabetes.

The said condition, disease or disorder of the vascular system or of the nervous system is exemplified by, and includes, without limitation, an anxiety disorder, such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, an animal or other specific phobia, including a social phobia, social anxiety disorder, anxiety, obsessive-compulsive disorder, a stress disorder, including post-traumatic or acute stress disorder, or a generalized or substance-induced anxiety disorder; a neurosis; seizures; epilepsy, especially partial seizures, simple, complex or partial seizures evolving to secondarily generalized seizures or generalized seizures [absence (typical or atypical), myoclonic, clonic, tonic, tonic-clonic or atonic seizures]; convulsions; migraine; an affective disorder, including a depressive or bipolar disorder, e. g. single-episode or recurrent major depressive disorder, major depression, a dysthymic disorder, dysthymia, depressive disorder NOS, bipolar I or bipolar II manic disorder or cyclothymic disorder; a psychotic disorder, including schizophrenia or depression; neurodegeneration, e. g. neurodegeneration arising from cerebral ischemia; an acute, traumatic or chronic degenerative process of the nervous system, such as Parkinson's disease, Down's syndrome, dementia, e. g. senile dementia, dementia with Lewy bodies or a fronto-temporal dementia, a cognitive disorder, cognitive impairment, e. g. mild cognitive impairment, memory impairment, an amyloid neuropathy, a peripheral neuropathy, Alzheimer's disease, Gerstmann-Straeussler-Scheinker syndrome, Niemann-Pick disease, e. g. Niemann-Pick type C disease, brain inflammation, a brain, spinal cord or nerve injury, e. g. traumatic brain injury (TBI), a nerve trauma or a brain trauma, vascular amyloidosis, cerebral haemorrhage with amyloidosis, Huntington's chorea, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis or fragile X syndrome; scrapie; cerebral amyloid angiopathy; an encephalopathy, e. g. transmissible spongiform encephalopathy; stroke; an attention disorder, e. g. attention deficit hyperactivity disorder; Tourette's syndrome; a speech disorder, including stuttering; a disorder of the circadian rhythm, e. g. in subjects suffering from the effects of jet lag or shift work; pain; nociception; itch; emesis, including acute, delayed or anticipatory emesis, such as emesis induced by chemotherapy or radiation, motion sickness, or post-operative nausea

or vomiting; an eating disorder, including anorexia nervosa or bulimia nervosa; premenstrual syndrome; a muscle spasm or spasticity, e. g. in paraplegic patients; a hearing disorder, e. g. tinnitus or age-related hearing impairment; urinary incontinence; glaucoma; inclusion-body myositis; or a substance-related disorder, including substance abuse or dependency, including a substance, such as alcohol, withdrawal disorder. Agents of the invention may also be useful in enhancing cognition, e. g. in a subject suffering from a dementing condition, such as Alzheimer's disease; as pre-medication prior to anaesthesia or a minor medical intervention, such as endoscopy, including gastric endoscopy; or as ligands, e. g. radioligands or positron emission tomography (PET) ligands.

Due to their inhibiting properties towards BACE-2, compounds of the invention may be useful in the treatment or prevention a disease or disorder mediated by BACE-2. Diseases and disorders associated with BACE-2 include: metabolic syndrome (such as dyslipidemia, obesity, insulin resistance, hypertension, microalbuminemia, hyperuricaemia, and hypercoagulability), insulin resistance, glucose intolerance (also known as impaired glucose tolerance or impaired glucose tolerance, IGT), obesity, hypertension, or diabetic complications (such as retinopathy, nephropathy, diabetic foot, ulcers, macroangiopathies, metabolic acidosis or ketosis, reactive hypoglycaemia, hyperinsulinaemia), glucose metabolic disorder, dyslipidaemias of different origins, atherosclerosis and related diseases, high blood pressure, chronic heart failure, Syndrome X, diabetes, non-insulin-dependent diabetes mellitus, Type 2 diabetes, Type 1 diabetes, body weight disorders, weight loss, body mass index and leptin related diseases.

Compounds of the invention may be suitable for preventing beta-cell degeneration such as apoptosis or necrosis of pancreatic beta cells, for improving or restoring the functionality of pancreatic cells, and/or increasing the number and/or size of pancreatic beta cells.

As used herein a patient is suffering from “obesity” if the patient exhibits at least one of:

- a body mass index (BMI), *i.e.* the patient’s mass (in kg) divided by the square of the patient’s height (in m), of 30 or more;
- an absolute waist circumference of >102 cm in men or >88 cm in women;
- a waist-to-hip ratio >0.9 in men or >0.85 in women; or
- a percent body fat >25% in men or >30% in women.

As used herein a patient is suffering from "Type 2 diabetes" if they meet the World Health Organisation criteria for Diabetes diagnosis (Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia, WHO, **2006**), *i.e.* the patient exhibits at least one of:

- a fasting plasma glucose ≥7.0 mmol/l (126mg/dl); or
- a venous plasma glucose ≥11.1 mmol/l (200mg/dl) 2 hours after ingestion of 75g oral glucose load.

As used herein a patient is suffering from "IGT" if they meet the World Health Organisation criteria for IGT diagnosis (Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia, WHO, **2006**), *i.e.* the patient exhibits both of:

- a fasting plasma glucose <7.0 mmol/l (126mg/dl); and
- a venous plasma glucose ≥7.8 and <11.1 mmol/l (200mg/dl) 2 hours after ingestion of 75g oral glucose load.

As used herein, the term "metabolic syndrome" is a recognized clinical term used to describe a condition comprising combinations of Type II diabetes, impaired glucose tolerance, insulin resistance, hypertension, obesity, increased abdominal girth, hypertriglyceridemia, low HDL, hyperuricaernia, hypercoagulability and/or microalbuminemia. The American Heart Association has published guidelines for the diagnosis of metabolic syndrome, Grundy, S., *et. al.*, (2006) *Cardiol. Rev.* Vol. 13, No. 6, pp. 322-327.

For the above-mentioned indications, the appropriate dosage will vary depending on, e. g., the compound employed as active pharmaceutical ingredient, the host, the mode of administration, the nature and severity of the condition, disease or disorder or the effect desired. However, in general, satisfactory results in animals are indicated to be obtained at a daily dosage of from about 0.1 to about 100, preferably from about 1 to about 50, mg/kg of animal body weight. In larger mammals, for example humans, an indicated daily dosage is in the range of from about 0.5 to about 2000, preferably from about 2 to about 200, mg of an agent of the invention conveniently administered, for example, in divided doses up to four times a day or in sustained release form.

An agent of the invention may be administered by any conventional route, in particular enterally, preferably orally, e. g. in the form of a tablet or capsule, or parenterally, e. g. in the form of an injectable solution or suspension.

In a further aspect, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising an agent of the invention as active pharmaceutical ingredient in association with at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent and optionally in association with other auxiliary substances, such as inhibitors of cytochrome P450 enzymes, agents preventing the degradation of active pharmaceutical ingredients by cytochrome P450, agents improving or enhancing the pharmacokinetics of active pharmaceutical ingredients, agents improving or enhancing the bioavailability of active pharmaceutical ingredients, and so on, e. g. grapefruit juice, ketoconazole or, preferably, ritonavir. Such a composition may be manufactured in conventional manner, e. g. by mixing its components. Unit dosage forms contain, e. g., from about 0.1 to about 1000, preferably from about 1 to about 500, mg of an agent of the invention.

In addition, the pharmaceutical compositions of the present invention can be made up in a solid form (including without limitation capsules, tablets, pills, granules, powders or suppositories), or in a liquid form (including without limitation solutions, suspensions or emulsions). The pharmaceutical compositions can be subjected to conventional pharmaceutical operations such as sterilization and/or can contain conventional inert diluents, lubricating agents, or buffering agents, as well as adjuvants, such as preservatives, stabilizers, wetting agents, emulsifers and buffers, etc.

Typically, the pharmaceutical compositions are tablets or gelatin capsules comprising the active ingredient together with

a) diluents, *e.g.*, lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine;

b) lubricants, *e.g.*, silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol; for tablets also

c) binders, *e.g.*, magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and/or polyvinylpyrrolidone; if desired

d) disintegrants, *e.g.*, starches, agar, alginic acid or its sodium salt, or effervescent mixtures; and/or

e) absorbents, colorants, flavors and sweeteners.

Tablets may be either film coated or enteric coated according to methods known in the art.

Suitable compositions for oral administration include an effective amount of a compound of the invention in the form of tablets, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsion, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use are prepared according to any method known in the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions can contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets may contain the active ingredient in admixture with nontoxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients are, for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example, starch, gelatin or acacia; and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets are uncoated or coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate can be employed. Formulations for oral use can be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example, peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

Certain injectable compositions are aqueous isotonic solutions or suspensions, and suppositories are advantageously prepared from fatty emulsions or suspensions. Said compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they may also contain other therapeutically valuable substances. Said compositions are prepared according to conventional mixing, granulating or coating methods, respectively, and contain about 0.1-75%, or contain about 1-50%, of the active ingredient.

Suitable compositions for transdermal application include an effective amount of a compound of the invention with a suitable carrier. Carriers suitable for transdermal delivery include absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. For example, transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate

controlling barrier to deliver the compound of the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin.

Suitable compositions for topical application, *e.g.*, to the skin and eyes, include aqueous solutions, suspensions, ointments, creams, gels or sprayable formulations, *e.g.*, for delivery by aerosol or the like. Such topical delivery systems will in particular be appropriate for dermal application, *e.g.*, for the treatment of skin cancer, *e.g.*, for prophylactic use in sun creams, lotions, sprays and the like. They are thus particularly suited for use in topical, including cosmetic, formulations well-known in the art. Such may contain solubilizers, stabilizers, tonicity enhancing agents, buffers and preservatives.

As used herein a topical application may also pertain to an inhalation or to an intranasal application. They may be conveniently delivered in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example a dry blend with lactose, or a mixed component particle, for example with phospholipids) from a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray, atomizer or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant.

The present invention further provides anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms comprising the compounds of the present invention as active ingredients, since water may facilitate the degradation of certain compounds.

Anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention can be prepared using anhydrous or low moisture containing ingredients and low moisture or low humidity conditions. An anhydrous pharmaceutical composition may be prepared and stored such that its anhydrous nature is maintained. Accordingly, anhydrous compositions are packaged using materials known to prevent exposure to water such that they can be included in suitable formulary kits. Examples of suitable packaging include, but are not limited to, hermetically sealed foils, plastics, unit dose containers (*e. g.*, vials), blister packs, and strip packs.

The invention further provides pharmaceutical compositions and dosage forms that comprise one or more agents that reduce the rate by which the compound of the present invention as an active ingredient will decompose. Such agents, which are referred to herein as "stabilizers," include, but are not limited to, antioxidants such as ascorbic acid, pH buffers, or salt buffers, etc.

In accordance with the foregoing, in a further aspect, the invention relates to an agent of the invention for use as a medicament, for example for the treatment or prevention of a neurological or vascular condition, disease or disorder, in which beta-amyloid generation or aggregation plays a role, or for the suppression of the metastasis process associated with tumor cells, or for the treatment or prevention of loss of β cell mass and/or function. In one embodiment, the invention relates to an agent of the invention for use in the treatment of a disease or disorder mediated by BACE-1, BACE-2 or cathepsin D activity. In another embodiment, the invention relates to an agent of the invention for use in the treatment or prevention of Alzheimer's Disease or mild cognitive impairment. In a further embodiment, the invention relates to an agent of the invention for use in the treatment or prevention of insulin resistance, glucose intolerance, type 2 diabetes, obesity, hypertension, or diabetic complications. In yet another embodiment, the invention relates to a compound of the invention for use in the treatment of impaired glucose tolerance or Type 2 diabetes.

In a further aspect, the invention relates to the use of an agent of the invention as an active pharmaceutical ingredient in a medicament, for example for the treatment or prevention of a neurological or vascular condition, disease or disorder, in which beta-amyloid generation or aggregation plays a role, or for the suppression of the metastasis process associated with tumor cells, or for the treatment or prevention of loss of β cell mass and/or function. In a further embodiment, the invention relates to the use of an agent of the invention as an active pharmaceutical ingredient in a medicament for the treatment or prevention of a disease or disorder mediated by BACE-1, BACE-2 or cathepsin D activity. In one embodiment, the invention relates to the use of an agent of the invention as an active pharmaceutical ingredient in a medicament for the treatment or prevention of Alzheimer's Disease or mild cognitive impairment. In a further embodiment, the invention relates to the use of a compound of the invention as an active pharmaceutical ingredient in a medicament for the treatment or prevention of insulin resistance, glucose intolerance, type 2 diabetes, obesity, hypertension, or diabetic complications. In yet a further embodiment, the invention relates to the use of a compound of the invention as an active pharmaceutical ingredient in a medicament for the treatment or prevention of impaired glucose tolerance or Type 2 diabetes.

In a further aspect, the invention relates to the use of an agent of the invention for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a neurological or vascular condition, disease or disorder, in which beta-amyloid generation or aggregation plays a role, or for

the suppression of the metastasis process associated with tumor cells, or for the treatment or prevention of loss of β cell mass and/or function. In a further embodiment, the invention relates to the use of an agent of the invention for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disease or disorder mediated by BACE-1, BACE-2 or cathepsin D activity. In one embodiment, the invention relates to the use of an agent of the invention for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of Alzheimer's Disease or mild cognitive impairment. In a further embodiment, the invention relates to the use of a compound of the invention as an active pharmaceutical ingredient in a medicament for the treatment or prevention of insulin resistance, glucose intolerance, type 2 diabetes, obesity, hypertension, or diabetic complications. In yet a further embodiment, the invention relates to the use of a compound of the invention as an active pharmaceutical ingredient in a medicament for the treatment or prevention of impaired glucose tolerance or Type 2 diabetes.

In a further aspect, the invention relates to a method for the treatment or prevention of a neurological or vascular condition, disease or disorder, in which beta-amyloid generation or aggregation plays a role, or for the suppression of the metastasis process associated with tumor cells, or for the treatment or prevention of loss of β cell mass and/or function, in a subject in need of such treatment, prevention or suppression, which method comprises administering to such subject an effective amount of an agent of the invention. In one embodiment, the invention relates to a method of modulating BACE-1, BACE-2 or cathepsin D activity in a subject, wherein the method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of an agent of the invention. In another embodiment, the invention relates to a method for the treatment or prevention of a disease mediated by BACE-1, BACE-2 or cathepsin D activity, in a subject in need of such treatment or prevention, which method comprises administering to such subject an effective amount of an agent of the invention. In yet another embodiment, the invention relates to a method for the treatment or prevention of Alzheimer's Disease or mild cognitive impairment, in a subject in need of such treatment or prevention, which method comprises administering to such subject an effective amount of an agent of the invention. In a further embodiment, the invention relates to a method for the treatment or prevention of insulin resistance, glucose intolerance, type 2 diabetes, obesity, hypertension, or diabetic complications, in a subject in need of such treatment or prevention, which method comprises administering to such subject a therapeutically effective amount of a compound of the invention. In yet a further embodiment, the invention relates to a method for the treatment or prevention of impaired glucose tolerance or Type 2 diabetes, in a subject in need of such treatment or prevention, which

method comprises administering to such subject a therapeutically effective amount of a compound of the invention.

An agent of the invention can be administered as sole active pharmaceutical ingredient or as a combination with at least one other active pharmaceutical ingredient effective, e. g., in the treatment or prevention of a neurological or vascular condition, disease or disorder, in which beta-amyloid generation or aggregation plays a role, or in the suppression of the metastasis process associated with tumor cells, or in the treatment or prevention of loss of β cell mass and/or function. Such a pharmaceutical combination may be in the form of a unit dosage form, which unit dosage form comprises a predetermined quantity of each of the at least two active components in association with at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent. Alternatively, the pharmaceutical combination may be in the form of a package comprising the at least two active components separately, e. g. a pack or dispenser-device adapted for the concomitant or separate administration of the at least two active components, in which these active components are separately arranged. In a further aspect, the invention relates to such pharmaceutical combinations.

In a further aspect, the invention therefore relates to a pharmaceutical combination comprising a therapeutically effective amount of an agent of the invention and a second drug substance, for simultaneous or sequential administration.

In one embodiment, the invention provides a product comprising an agent of the invention and at least one other therapeutic agent as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in therapy. In one embodiment, the therapy is the treatment of a disease or condition mediated by BACE-1, BACE-2 or cathepsin D activity, such as Alzheimer's Disease, mild cognitive impairment, impaired glucose tolerance or type 2 diabetes.

In one embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising an agent of the invention and another therapeutic agent(s). Optionally, the pharmaceutical composition may comprise a pharmaceutically acceptable excipient, as described above.

In one embodiment, the invention provides a kit comprising two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains an agent of the invention. In one embodiment, the kit comprises means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is a blister pack, as

typically used for the packaging of tablets, capsules and the like. The kit of the invention may be used for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit of the invention typically comprises directions for administration.

In the combination therapies of the invention, the agent of the invention and the other therapeutic agent may be manufactured and/or formulated by the same or different manufacturers. Moreover, the compound of the invention and the other therapeutic may be brought together into a combination therapy: (i) prior to release of the combination product to physicians (*e.g.* in the case of a kit comprising the compound of the invention and the other therapeutic agent); (ii) by the physician themselves (or under the guidance of the physician) shortly before administration; (iii) in the patient themselves, *e.g.* during sequential administration of the compound of the invention and the other therapeutic agent. Accordingly, the invention provides an agent of the invention for use in the treatment of a disease or condition mediated by BACE-1, BACE-2 or cathepsin D activity, such as Alzheimer's Disease, impaired glucose tolerance or type 2 diabetes, wherein the medicament is prepared for administration with another therapeutic agent. The invention also provides the use of another therapeutic agent for treating a disease or condition mediated by BACE-1, BACE-2 or cathepsin D activity, such as Alzheimer's Disease, impaired glucose tolerance or type 2 diabetes, wherein the medicament is administered with an agent of the invention.

The invention also provides an agent of the invention for use in a method of treating a disease or condition mediated by BACE-1, BACE-2 or cathepsin D activity, such as Alzheimer's Disease, impaired glucose tolerance or type 2 diabetes, wherein the agent of the invention is prepared for administration with another therapeutic agent. The invention also provides another therapeutic agent for use in a method of treating a disease or condition mediated by BACE-1, BACE-2 or cathepsin D activity, such as Alzheimer's Disease, impaired glucose tolerance or type 2 diabetes, wherein the other therapeutic agent is prepared for administration with an agent of the invention. The invention also provides an agent of the invention for use in a method of treating a disease or condition mediated by BACE-1, BACE-2 or cathepsin D activity, such as Alzheimer's Disease, impaired glucose tolerance or type 2 diabetes, wherein the agent of the invention is administered with another therapeutic agent. The invention also provides another therapeutic agent for use in a method of treating a disease or condition mediated by BACE-1, BACE-2 or cathepsin D activity, such

as Alzheimer's Disease, impaired glucose tolerance or type 2 diabetes, wherein the other therapeutic agent is administered with an agent of the invention.

The invention also provides the use of an agent of the invention for treating a disease or condition mediated by BACE-1, BACE-2 or cathepsin D activity, such as Alzheimer's Disease, impaired glucose tolerance or type 2 diabetes, wherein the patient has previously (*e.g.* within 24 hours) been treated with another therapeutic agent. The invention also provides the use of another therapeutic agent for treating a disease or condition mediated by BACE-1, BACE-2 or cathepsin D activity, such as Alzheimer's Disease, impaired glucose tolerance or type 2 diabetes, wherein the patient has previously (*e.g.* within 24 hours) been treated with an agent of the invention.

In one embodiment, the invention relates to a compound of the invention in combination with another therapeutic agent wherein the other therapeutic agent is selected from:
(a) acetylcholinesterase inhibitors, such as donepezil (Aricept™), rivastigmine (Exelon™) and galantamine (Razadyne™);
(b) glutamate antagonists, such as memantine (Namenda™);
(c) antidepressant medications for low mood and irritability, such as citalopram (Celexa™), fluoxetine (Prozac™), paroxeine (Paxil™), sertraline (Zoloft™) and trazodone (Desyrel™);
(d) anxiolytics for anxiety, restlessness, verbally disruptive behavior and resistance, such as lorazepam (Ativan™) and oxazepam (Serax™);
(e) antipsychotic medications for hallucinations, delusions, aggression, agitation, hostility and uncooperativeness, such as aripiprazole (Abilify™), clozapine (Clozaril™), haloperidol (Haldol™), olanzapine (Zyprexa™), quetiapine (Seroquel™), risperidone (Risperdal™) and ziprasidone (Geodon™);
(f) mood stabilizers, such as carbamazepine (Tegretol™) and divalproex (Depakote™);
(g) nicotinic apha – 7 agonists;
(h) mGluR5 antagonists;
(i) H3 agonists; and
(j) amyloid therapy vaccines.

Thus, in one embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising:
i) a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
ii) at least one compound selected from:
    a) acetylcholinesterase inhibitors,
    b) glutamate antagonists,

c) antidepressant medications,

d) anxiolytics,

e) antipsychotic medications,

f) mood stabilizers,

g) nicotinic apha – 7 agonists,

h) mGluR5 antagonists,

i) H3 agonists, and

j) amyloid therapy vaccines; and

ii) one or more pharmaceutically acceptable carriers.

In another embodiment, the invention relates to a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with another therapeutic agent wherein the other therapeutic agent is selected from:

a) antidiabetic agents, such as insulin, insulin derivatives and mimetics; insulin secretagogues such as the sulfonylureas, e.g., Glipizide, glyburide and Amaryl; insulinotropic sulfonylurea receptor ligands such as meglitinides, e.g., nateglinide and repaglinide; protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors such as PTP-112; GSK3 (glycogen synthase kinase-3) inhibitors such as SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 and NN-57-05445; RXR ligands such as GW-0791 and AGN-194204; sodium-dependent glucose cotransporter inhibitors such as T-1095; glycogen phosphorylase A inhibitors such as BAY R3401; biguanides such as metformin; alpha-glucosidase inhibitors such as acarbose; GLP-1 (glucagon like peptide-1), GLP-1 analogs such as Exendin-4 and GLP-1 mimetics; and DPPIV (dipeptidyl peptidase IV) inhibitors such as vildagliptin;

b) hypolipidemic agents such as 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, e.g., lovastatin, pitavastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, atorvastatin, rosuvastatin and rivastatin; squalene synthase inhibitors; FXR (farnesoid X receptor) and LXR (liver X receptor) ligands; cholestyramine; fibrates; nicotinic acid bile acid binding resins such as cholestyramine; fibrates; nicotinic acid and other GPR109 agonists; cholesterol absorption inhibitors such as ezetimibe; CETP inhibitors (cholesterol-ester-transfer-protein inhibitors), and aspirin;

c) anti-obesity agents such as orlistat, sibutramine and Cannabinoid Receptor 1 (CB1) antagonists e.g. rimonabant; and

d) anti-hypertensive agents, e.g., loop diuretics such as ethacrynic acid, furosemide and torsemide; angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors such as benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril and trandolapril; inhibitors of the Na-K-ATPase membrane pump such as digoxin; neutralendopeptidase (NEP) inhibitors; ACE/NEP inhibitors such as omapatrilat, sampatrilat and fasidotril; angiotensin II antagonists such as candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan and valsartan, in particular valsartan; renin inhibitors such as ditekiren, zankiren, terlakiren, aliskiren, RO 66-1132 and RO-66-1168; β-adrenergic receptor blockers such as acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol and timolol; inotropic agents such as digoxin, dobutamine and milrinone; calcium channel blockers such as amlodipine, bepridil, diltiazem, felodipine, nicardipine, nimodipine, nifedipine, nisoldipine and verapamil; aldosterone receptor antagonists; and aldosterone synthase inhibitors.

e) agonists of peroxisome proliferator-activator receptors, such as fenofibrate, pioglitazone, rosiglitazone, tesaglitazar, BMS-298585, L-796449, the compounds specifically described in the patent application WO 2004/103995 i.e. compounds of examples 1 to 35 or compounds specifically listed in claim 21, or the compounds specifically described in the patent application WO 03/043985 i.e. compounds of examples 1 to 7 or compounds specifically listed in claim 19 and especially (R)-1-{4-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-benzenesulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxylic or a salt thereof.

Thus, in one embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising;

i) a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and

ii) at least one compound selected from

a) antidiabetic agents,

b) hypolipidemic agents,

c) anti-obesity agents,

d) anti-hypertensive agents,

e) agonists of peroxisome proliferator-activator receptors, and

ii) one or more pharmaceutically acceptable carriers.

Other specific anti-diabetic compounds are described by Patel Mona in *Expert Opin Investig Drugs*, 2003, 12(4), 623-633, in the figures 1 to 7.

The structure of the therapeutic agents identified by code numbers, generic or trade names may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or from databases, e.g., Patents International (e.g. IMS World Publications).

Examples

The following Examples illustrate the invention, but do not limit it.

Abbreviations

aq.	aqueous
anhy.	anhydrous
Boc	tert-butoxycarbonyl
Boc_2O	di-*tert*-butyl dicarbonate
t-Bu	tert-butyl
t-BuOH	tert-butanol
conc.	concentrated
(1R)-(-)-10-CSA	(1R)-(-)-10-Camphor sulphonic acid
DCM	dichloromethane
DEA	diethylamine
DIPEA	diisopropylethylamine
DMAP	4-dimethyl amino pyridine
DMF	*N*,*N*-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
EDC	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
eq.	equivalent(s)
ESI	electrospray ionisation
ETA	ethanol / conc. aq. ammonia 95/5
Et_3N	triethylamine
Et_2O	diethylether
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol
h	hour(s)
HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazole

HPLC	high performance liquid chromatography
LC	liquid chromatography
MeOH	methanol
min	minute(s)
MS	mass spectrometry
NEt_3	triethylamine
NMR	nuclear magnetic resonance spectrometry
org	organic
Rf	retention factor
ROESY	Rotating-frame Overhauser Effect SpectroscopY
Rt	retention time (min)
rt	room temperature
soln.	solution
TBDMS	tertiary butyl dimethyl silyl
TBME	tert-butyl-methyl-ether
TFAA	trifluoroacetic acid anhydride
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
UPLC	ultra performance liquid chromatography
Xantphos	4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene

NMR Methodology

Proton spectra are recorded on a Bruker 400 MHz ultrashield spectrometer unless otherwise noted. Chemical shifts are reported in ppm relative to methanol (δ 3.31), dimethyl sulfoxide (δ 2.50), or chloroform (δ 7.29). A small amount of the dry sample (2-5 mg) is dissolved in an appropriate deuterated solvent (0.7 mL). The shimming is automated and the spectra obtained in accordance with normal procedure.

General chromatography information

HPLC method H1 (Rt_{H1}):

HPLC-column dimensions:	3.0 x 30 mm
HPLC-column type:	Zorbax SB-C18, 1.8 µm
HPLC-eluent:	A) water + 0.05 Vol.-% TFA; B) ACN + 0.05 Vol.-% TFA
HPLC-gradient:	30-100 % B in 3.25 min, flow = 0.7 ml / min

HPLC method H2 (Rt_{H2}):

HPLC-column dimensions:	3.0 x 30 mm
HPLC-column type:	Zorbax SB-C18, 1.8 µm
HPLC-eluent:	A) water + 0.05 Vol.-% TFA; B) ACN + 0.05 Vol.-% TFA
HPLC-gradient:	0-100 % B in 3.25 min, flow = 0.7 ml / min

LCMS method H3 (Rt_{H3}):

HPLC-column dimensions:	3.0 x 30 mm
HPLC-column type:	Zorbax SB-C18, 1.8 µm
HPLC-eluent:	A) water + 0.05 Vol.-% TFA, B) ACN + 0.05 Vol.-% TFA
HPLC-gradient:	10-100 % B in 3.25 min, flow = 0.7 ml / min

UPLCMS method H4 (Rt_{H4}):

HPLC-column dimensions:	2.1 x 50 mm
HPLC-column type:	Acquity UPLC HSS T3, 1.8 µm
HPLC-eluent:	A) water + 0.05 Vol.-% formic acid + 3.75 mM ammonium acetate B) ACN + 0.04 Vol.-% formic acid
HPLC-gradient:	2-98 % B in 1.4 min, 98% B 0.75 min, flow = 1.2 ml / min
HPLC-column temperature:	50 °C

UPLCMS method H5 (Rt_{H5}):

HPLC-column dimensions:	2.1 x 50 mm
HPLC-column type:	Acquity UPLC HSS T3, 1.8 µm
HPLC-eluent:	A) water + 0.1 Vol.-% formic acid, B) ACN + 0.1% formic acid
HPLC-gradient:	10-95% B in 1.5 min, 1.0 min 95% B, flow = 1.2 ml / min
HPLC-column temperature:	50 °C

LCMS method H6 (Rt_{H6}):

HPLC-column dimensions:	2.1 x 30 mm
HPLC-column type:	Ascentis Express C18, 2.7 µm
HPLC-eluent:	A) water + 0.05 Vol.-% formic acid + 0.05 ammonium acetate, B) ACN + 0.04 Vol.-% formic acid
HPLC-gradient:	2-98 % B in 1.4 min, 0.75 min 98% B, flow = 1.2 ml / min
HPLC-column temperature:	50 °C

LCMS method H7 (Rt_{H7}):

HPLC-column dimensions:	4.0 x 20 mm
HPLC-column type:	Mercury MS Synergi, 2 µm
HPLC-eluent:	A) water + 0.1 Vol.-% formic acid, B) ACN
HPLC-gradient:	0.5 min 30% B, 30-95% B in 1 min, 0.9 min 95% B, flow = 2.0 ml / min
HPLC-column temperature:	30 °C

LCMS method H8 (Rt_{H8}):

HPLC-column dimensions:	4.0 x 20 mm
HPLC-column type:	Mercury MS Synergi, 2 µm
HPLC-eluent:	A) water + 0.1 Vol.-% formic acid, B) ACN
HPLC-gradient:	0.5 min 70% B, 70-100% B in 1 min, 0.9 min 100% B, flow = 2.0 ml / min
HPLC-column temperature:	30 °C

HPLC method H9 (Rt_{H9}):

HPLC-column dimensions:	4.6 x 150 mm
HPLC-column type:	Zorbax XDB-C18, 5 µm
HPLC-eluent:	A) water + 0.01 Vol.-% TFA; B) ACN / MeOH 1:1
HPLC-gradient:	1 min 30% B, 30-100% B in 5 min, 100-30% B in 4 min, flow = 1.0 ml / min
HPLC-column temperature:	40 °C

HPLC method H10 (Rt_{H10}):

HPLC-column dimensions:	4.6 x 150 mm
HPLC-column type:	Zorbax XDB-C18, 5 µm
HPLC-eluent:	A) water + 0.01 Vol.-% TFA; B) ACN / MeOH 1:1
HPLC-gradient:	1 min 5% B, 5-100% B in 5 min, 100-5% B in 4 min, flow = 1.0 ml / min
HPLC-column temperature:	40 °C

LCMS method H11 (Rt_{H11}):

HPLC-column dimensions:	3.0 x 30 mm

HPLC-column type:	Zorbax SB-C18, 1.8 µm
HPLC-eluent:	A) water + 0.05 Vol.-% TFA; B) ACN + 0.05 Vol.-% TFA
HPLC-gradient:	70 - 100 % B in 3.25 min, flow = 0.7 ml / min

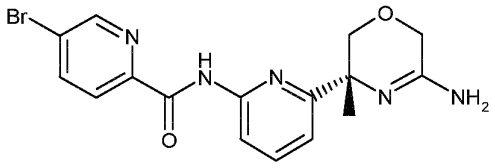
LCMS method H12 (Rt_{H12}):

HPLC-column dimensions:	3.0 x 30 mm
HPLC-column type:	Zorbax SB-C18, 1.8 µm
HPLC-eluent:	A) water + 0.05 Vol.-% TFA; B) ACN + 0.05 Vol.-% TFA
HPLC-gradient:	80 - 100 % B in 3.25 min, flow = 0.7 ml / min

LCMS method H13 (Rt_{H13}):

HPLC-column dimensions:	3.0 x 30 mm
HPLC-column type:	Zorbax SB-C18, 1.8 µm
HPLC-eluent:	A) water + 0.05 Vol.-% TFA; B) ACN + 0.05 Vol.-% TFA
HPLC-gradient:	40 - 100 % B in 3.25 min, flow = 0.7 ml / min

<u>Example 1:</u> 5-Bromo-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-5-amino-3-methyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]-oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide



a) 5-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

To a solution of 1-(6-bromo-pyridin-2-yl)-ethanone (CAS 49669-13-8, 8.75 g, 43.7 mmol) and potassium cyanide (4.27 g, 65.6 mmol) in ethanol/water (40.0/26.7 ml) was added ammonium carbonate (21.02 g, 219.0 mmol). The reaction mixture was stirred in an autoclave at 100 °C for 17 h, then diluted with H_2O, 1M aq. $NaHCO_3$ soln. and EtOAc. The phases were separated and the aq. phase was reextracted with EtOAc, Et_2O and DCM. The combined org. phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to leave the title compound as a pale white solid that was used in the next step without further purification. HPLC Rt_{H4}= 0.62 min; ESIMS: 270, 272 [$(M + H)^+$]; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.86 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 1.68 (s, 3H).

b) 4-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidine-1,3-dicarboxylic acid di-tert-butyl ester

A solution of 5-(6-bromo-pyridin-2-yl)-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione (22.8 g, 84.4 mmol), Boc_2O (58.8 ml, 55.3 g, 253.4 mmol) and DMAP (0.516 g, 4.22 mmol) in THF (600 ml) was stirred at rt for 4 h. The reaction mixture was concentrated to dryness, then taken up with EtOAc and filtered through silica. The silica cartridge was washed with EtOAc and THF, the combined filtrates were concentrated to leave the title compound as a pale yellow solid that was used in the next step without further purification.

HPLC Rt_{H4}= 1.23 min; ESIMS: 470, 472 $[(M + H)^+]$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.82 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.60 (s, 9H), 1.30 (s, 9H).

c) 2-Amino-2-(6-bromo-pyridin-2-yl)-propionic acid

A solution of 4-(6-bromo-pyridin-2-yl)-4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidine-1,3-dicarboxylic acid di-tert-butyl ester (31.53 g, 67.0 mmol) in 2.5M aq. NaOH soln. (215 ml) was refluxed for 40 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc (100ml) and filtered. The filtrates were separated and the org. layer was washed with H_2O. The combined aq. layers were evaporated to dryness to leave a solid that was suspended in MeOH (350 ml) and stirred for 30 min. The suspension was filtered and the white precipitate was washed with MeOH. The filtrates were evaporated to leave a pale orange solid which was used for the next step without further purification.

HPLC Rt_{H4}= 0.35-0.37 min; ESIMS: 245, 247 $[(M + H)^+]$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.60-7.51 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 1.62 (s, 3H).

d) 2-Amino-2-(6-bromo-pyridin-2-yl)-propan-1-ol

To a suspension of 2-amino-2-(6-bromo-pyridin-2-yl)-propionic acid (25.5 g, 72.8 mmol) and Boc_2O (33.8 ml, 31.8 g, 145.7 mmol) in acetonitrile (300 ml) and methanol (150 ml) was added tetramethylammonium hydroxide (65.1 ml of a 25% aq. soln., 182 mmol). The reaction was allowed to stir at rt for 6.5 h and was filtered. The filtrates were washed with MeOH and CH_3CN, then evaporated to leave an orange solid which was triturated with DCM and brine. The phases were separated and the aq. phase was 3x extracted with DCM. The combined org. phases were concentrated to leave crude 2-(6-bromo-pyridin-2-yl)-2-tert-butoxycarbonylamino-propionic acid as a pale brown foam (HPLC Rt_{H4}= 0.96-0.97 min, ESIMS: 345, 347 $[(M + H)^+]$).

To a suspension of 2-(6-bromo-pyridin-2-yl)-2-tert-butoxycarbonylamino-propionic acid (14.1 g, 40.8 mmol) in THF (150 ml) was added portionwise $NaBH_4$ (3.45 g, 90.0 mmol) at 0 °C. BF_3*Et_2O soln. (11.39 ml, 12.75 g, 90.0 mmol) was added dropwise over a period of 15 min and the reaction mixture was allowed to stir for 17 h at rt. In order to react remaining starting

material, $NaBH_4$ (1.0 g, 26.43 mmol), and BF_3*Et_2O soln. (3.3 ml, 26.43 mmol) was added at 0 °C and the reaction mixture was stirred at rt for another 23 h. MeOH was added and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 30 min, then cooled to rt and filtered. The filtrates were evaporated to leave a white foam which was taken up with EtOAc and 1N aq. NaOH soln.. The phases were separated and the aq. phase was extracted three times with EtOAc. The combined org. phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to leave [1-(6-bromo-pyridin-2-yl)-2-hydroxy-1-methyl-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester in a mixture with 2-amino-2-(6-bromo-pyridin-2-yl)-propan-1-ol. This mixture (7.5 g, 9.74 mmol) was rebocylated using Boc_2O (5.65 ml, 5.31 g, 24.34 mmol) and tetramethylammonium hydroxide (65.1 ml of a 25% aq. soln., 182 mmol) in acetonitrile (100 ml). After stirring for 1.5 h at rt, the reaction mixture was quenched with H_2O and diluted with EtOAc. The phases were separated and the aq. layer was twice reextracted with EtOAc. The combined org. layers were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was removed to leave a yellow solid that was without further purification debocylated on a 8.1 g scale using 100 ml 4N aq. HCl. The reaction mixture was stirred at rt for 17 h, concentrated and the residue was taken up with H_2O and EtOAc. The phases were separated and the org. phase was washed with H_2O. The combined aq. phases were basified using 2N aq. NaOH soln. and then extracted with EtOAc. The phases were separated and the aq. phase was reextracted twice with EtOAc. The combined org. phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to leave 2-amino-2-(6-bromo-pyridin-2-yl)-propan-1-ol as a colourless solid. HPLC Rt_{H4}= 0.35 min; ESIMS: 231, 233 [$(M + H)^+$]; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.73-7.63 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 4.72-4.69 (m, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 2.00 (br s, 2H), 1.26 (s, 3H).

e) *N*-[1-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-2-hydroxy-1-methyl-ethyl]-2-chloro-acetamide

To a solution of 2-amino-2-(6-bromo-pyridin-2-yl)-propan-1-ol (4.9 g, 21.2 mmol) in DCM (50 ml) was added K_2CO_3 (5.86 g, 42.4 mmol). The reaction mixture was cooled to 0 °C and 2-chloroacetyl chloride (2.55 ml, 3.59 g, 31.8 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm to rt and to stir for 5 h. MeOH (20 ml) was added and stirring was continued at rt for 1 h. The reaction mixture was diluted with H_2O and DCM, the phases were separated and the aq. phase was twice extracted with DCM. The combined org. phases were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was removed to leave *N*-[1-(6-bromo-pyridin-2-yl)-2-hydroxy-1-methyl-ethyl]-2-chloro-acetamide as an orange oil. HPLC Rt_{H4}= 0.73-0.77 min; ESIMS: 307, 309 [$(M + H)^+$]; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.35 (s, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.68-3.66 (m, 2H), 1.55 (s, 3H).

f) 5-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-5-methyl-morpholin-3-one

To a solution of *N*-[1-(6-bromo-pyridin-2-yl)-2-hydroxy-1-methyl-ethyl]-2-chloro-acetamide in tert-butanol (90 ml) was added KOtBu and the reaction mixture was stirred at rt for 4 h. The reaction mixture was quenched with H_2O and diluted with EtOAc. The phases were separated and the aq. phase was twice extracted with EtOAc. The combined org. phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was removed to leave the title compound as a pale yellow solid. HPLC Rt_{H4}= 0.73 min; ESIMS: 271, 273 [$(M + H)^+$]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.72 (s, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 4.10 (d, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 1.42 (s, 3H).

g) 5-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-5-methyl-morpholine-3-thione

A mixture of 5-(6-bromo-pyridin-2-yl)-5-methyl-morpholin-3-one (4.65 g, 17.15 mmol) and P_2S_5 (4.57 g, 20.58 mmol) in pyridine (60 ml) was stirred at 80 °C under N_2 for 6 h. The reaction mixture was cooled to rt and diluted with 0.5N aq. HCl and EtOAc. The phases were separated and the aq. phase was twice extracted with EtOAc. The combined org. phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The title compound was obtained as a pale yellow solid after flash chromatography on silica gel (cyclohexane / EtOAc 100:0 to 75:25). HPLC Rt_{H4}= 0.89 min; ESIMS: 287, 289 [$(M + H)^+$]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.15 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 4.44-4.34 (d, 2H), 4.13 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 1.52 (s, 3H).

h) 5-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-5-methyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-ylamine

A mixture of 5-(6-bromo-pyridin-2-yl)-5-methyl-morpholine-3-thione (1.4 g, 4.88 mmol) in 7N NH_3/MeOH (20.89 ml, 146 mmol) was stirred at 50 °C for 3 d in an autoclave. The reaction mixture was evaporated to dryness and purified by FC (gradient cyclohexane:EtOAc 75:25 to 50:50, then +10% Et_3N, finally MeOH +10% Et_3N) to obtain the crude title compound that was further purified by washing with DCM. HPLC Rt_{H4}= 0.54 min; ESIMS: 270, 272 [$(M + H)^+$]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.51 (br s, 2H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.11 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 1.51 (s, 3H).

i) [5-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-5-methyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester

A suspension of 5-(6-bromo-pyridin-2-yl)-5-methyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-ylamine (1.100 g, 4.07 mmol), Boc_2O (1.229 ml, 1.155 g, 5.29 mmol) and DIPEA (1.067 ml, 0.789 g, 6.11 mmol) in DCM (30 ml) was stirred at rt for 20 h. The reaction mixture was diluted with

H_2O and DCM. The phases were separated and the aq. phase was twice reextracted with DCM. The combined org. phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to yield the title compound as a colourless solid that was used in the next step without further purification. HPLC Rt_{H4}= 0.92 min; ESIMS: 370, 372 [$(M + H)^+$].

j) (+)- and (-)-5-(6-Amino-pyridin-2-yl)-5-methyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester

A mixture of [5-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-5-methyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester (986 mg, 2.66 mmol), cyclohexanedimethyldiamine (0.420 ml, 379 mg, 2.66 mmol), sodium ascorbate (211 mg, 1.07 mmol), NaN_3 (1385 mg, 21.31 mmol) and CuI (203 mg, 1.07 mmol) in ethanol/water (22.0/8.8 ml) was degassed with N_2 in a dry ice/EtOH bath. The reaction mixture was then stirred at 45 °C for 4 h. The reaction mixture was allowed to warm to rt and filtered through hyflo, rinsed with EtOAc and concentrated. Flash chromatography on silica gel (cyclohexane / EtOAc gradient 0-3 min 100:0, 3-25 min 60:40, 40-52 min 50:50) yielded the title compound. HPLC Rt_{H4}= 0.60, 0.66 min; ESIMS: 305 [$(M - H)^+$]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.77-7.73 (m, 1H), 6.81-6.76 (m, 2H), 4.71-4.63 (m, 1H), 4.70-4.56 (m, 2H), 4.06-3.96 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

Racemic 5-(6-amino-pyridin-2-yl)-5-methyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester was separated into the pure enantiomers by preparative chiral HPLC (column: Chiralpak AS; solvent: n-heptane / ethanol / isopropylamine = 80 : 12 : 8; flow: 70 ml / min; detection at 220 nm). Enantiomer 1: $[\alpha]_D$ = -138.5° (*c*=1.00, MeOH). Enantiomer 2: $[\alpha]_D$ = +141.5° (*c*=1.03, MeOH). (-)-Enantiomer 1 was used for the following steps, its configuration was assigned (*R*) in analogy to similar structures of which the configuration has been determined by x-ray crystallography.

k) ((R)-5-{6-[(5-Bromo-pyridine-2-carbonyl)-amino]-pyridin-2-yl}-5-methyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester

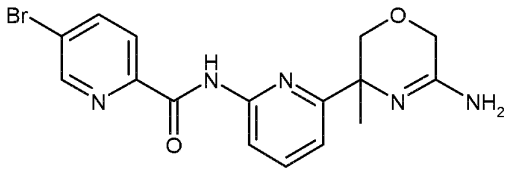
To a solution of 5-bromopyridine-2-carboxylic acid (34.5 mg, 0.171 mmol) in DCM (2 ml) was added 1-chloro-N,N,2-trimethylpropenylamine (0.045 ml, 45.7 mg, 0.342 mmol) and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. The reaction mixture was then added dropwise to a dry solution of (-)-5-(6-amino-pyridin-2-yl)-5-methyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester (enantiomer 1 from procedure step j) above, 47.6 mg, 0.155 mmol) and NEt_3 (0.048 ml, 34.6 mg, 0.342 mmol) in DCM (2 ml) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to rt and to stir for 20 min at rt. The reaction mixture was diluted with

DCM and quenched with H_2O. The phases were separated and the aq. phase was extracted with DCM. The combined org. phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and twice purified by HPLC (Alltech Grom Saphir65 Si 10 µM column 150x30 mm, gradient 1 n-heptane:EtOAc 0-1.2 min 85:15, 1.2-9 min 0:100, 9-12 min 0:100, gradient 2 n-heptane:EtOAc:MeOH 0-1.2 min 47:50:3, 1.2-9min 0:60:40, 9-12min 0:60:40, flow 50 ml/min, detection 254 nm]. HPLC Rt_{H4}= 1.10 min; ESIMS: 490, 492 [$(M + H)^+$].

l) 5-Bromo-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-5-amino-3-methyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]-oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide

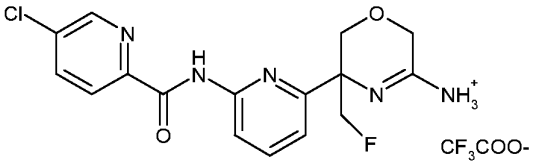
To a solution of 5-{6-[(5-bromo-pyridine-2-carbonyl)-amino]-pyridin-2-yl}-5-methyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (43 mg, 0.088 mmol) in DCM (270 µl) was added TFA (270 µl, 400 mg, 3.51 mmol) and the reaction mixture was stirred at rt for 1 h. The reaction mixture was quenched with 1M aq. $NaHCO_3$ soln. and diluted with DCM. The phases were separated and the aq. phase was twice reextracted with DCM. The combined org. phases were dried over Na_2SO_4, filtered, concentrated and purified by manual flash chromatography (NH_3-desactivated silica gel, hexane:DCM:MeOH 10:10:1 then DCM:MeOH 10:1, then +0.1%NH_3 and finally MeOH +1%NH_3) to yield the title compound as a colourless solid. To a solution of the free base in DCM was added 1 eq. 2N HCl/Et_2O and the resulting hydrochloride salt was collected. HPLC Rt_{H4}= 0.76 min; ESIMS: 390, 392 [$(M + H)^+$]; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.88 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.27-8.24 (m, 1H), 8.24-7.98 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 1.78 (s, 3H).

<u>Example 2:</u> 5-Bromo-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3-methyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]-oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide



The racemate of Example 1 can be prepared by a procedure analogous to that used in Example 1 completing the synthesis using the racemic mixture obtained in step j) of Example 1 and has the same analytical data.

<u>Example 3:</u> 5-{6-[(5-Chloro-pyridine-2-carbonyl)-amino]-pyridin-2-yl}-5-fluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl-ammonium trifluoro acetate



a) 2-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-malonic acid diethyl ester

Lithium diisopropylamide (2.0 M solution in heptane/THF/ethyl benzene, 581.3 ml) was taken in dry THF (400 mL) and cooled to -78 °C. 2-Bromo-6-methyl pyridine (50.0 g, 296.64 mmol) was added slowly to the LDA solution at the same temperature for 15 min., allowed to stir constantly for 30 min. Ethylchloroformate (94.62 g, 871.94 mmol) in dry THF (50 ml) was then added to the stirred contents drop wise and allowed the reaction mass to stir at -78 °C for 2 h. Reaction mixture was quenched with saturated ammonium chloride solution and product formed was extracted with ethyl acetate by washing with water, brine and dried over anhy. Na_2SO_4. Organic layer was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography using 10% ethyl acetate in hexane to furnish title compound as a brown colored liquid. Yield = 65.0 g (71.4 %). TLC (10% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.31; LCMS: Rt_{H8} = 1.866; [M+1] = 315.8 and 317.9; HPLC: Rt_{H9} = 4.636 min (48 %); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.587 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 3.91 (s, 1H), 4.25-4.09 (m, 4H), 1.24 (t, 6H).

b) (6-Bromo-pyridin-2-yl)-acetic acid

2-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-malonic acid diethyl ester (64.0 g, 202.4 mmol) was added to a solution of potassium carbonate (279.8 g, 2024 mmol) in water (400 ml) at rt and the reaction mixture was heated to reflux at 100 °C for 36 h. The reaction mixture was treated with sat. ammonium chloride solution and the product formed was extracted with ethyl acetate (3 x 800 ml), washed with brine (10 ml). Organic layer was concentrated under reduced pressure to obtain title compound as a pale brown solid. Yield = 34.0 g (77.7 %). TLC (50% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.11; LCMS: Rt_{H8} = 0.45; [M+1] = 216.0 and 218.0.

c) (6-Bromo-pyridin-2-yl)-acetic acid ethyl ester

To a solution of (6-bromo-pyridin-2-yl)-acetic acid (34.0 g, 158.14 mmol) in ethanol (300 ml) was added conc. H_2SO_4 (5.0 ml) and heated to reflux for 12 h. The reaction mixture was cooled to rt and concentrated under reduced pressure to dryness. Water was added to the residue and the product was extracted with ethyl acetate. Organic layer was washed with brine, dried over anhy. Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to furnish the crude product. Column chromatography purification furnished the title compound as a brown liquid. Yield = 31.2 g (82 %). TLC (20% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.51; LCMS: Rt_{H7} =

0.996, $[M+1]^+$ = 244.0 and 246.0; HPLC: Rt_{H9} = 3.87 min (97.2 %); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.28 (d, 1H),4.19 (q, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.25 (t, 3H).

d) 2-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-propionic acid ethyl ester

To the solution of para formaldehyde (9.6 g, 319.55 mmol) and sodium ethoxide (0.87 g, 12.784 mmol) in dry THF (250 ml) was added (6-bromo-pyridin-2-yl)-acetic acid ethyl ester (31.2 g, 127.82 mmol) at 0 °C to -10 °C and allowed the reaction mixture to stir at same temperature for 4 h. Solids formed in the reaction mixture were filtered and washed with ethyl acetate and the filtrate was concentrated to obtain crude product as a brown liquid. Yield = 30.0 g (crude). TLC (30% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.28; LCMS: Rt_{H8} = 0.702, M+1 = 304.0 and 306.0.

e) 2-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-3-methoxymethoxy-2-methoxymethoxymethyl-propionic acid ethyl ester

To the solution of 2-(6-bromo-pyridin-2-yl)-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-propionic acid ethyl ester (30.0 g, 98.638 mmol) in dry THF (250 ml) was added tetrabutyl ammonium bromide (15.8 g, 49.319 mmol) and di-isopropyl ethyl amine (127.47 g, 163.0 ml) followed by methoxymethyl chloride was added drop wise at rt. Resultant reaction contents were refluxed at 65 °C for 3 h and cooled to rt. Reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography over silica gel using 10 % ethyl acetate in hexane to furnish title compound as a brown liquid. Yield = 20.4 g (52 %). TLC (30% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.55; LCMS: Rt_{H7} = 1.639, $[M+1]^+$ = 392.0 and 394.0; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.62-4.47 (m, 4H), 4.24-4.16 (m, 6H), 3.25 (s, 6H), 1.23 (t, 3H).

f) 2-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-3-methoxymethoxy-2-methoxymethoxymethyl-propionic acid

Lithium hydroxide (10.69 g, 254.95 mmol) was added to a solution of 2-(6-bromo-pyridin-2-yl)-3-methoxymethoxy-2-methoxymethoxymethyl-propionic acid ethyl ester (20.0 g, 50.99 mmol) in ethanol (100 ml) and water (100 ml) at rt and the reaction mixture was allowed to stir overnight. The reaction mass was concentrated under reduced pressure and acidified with dilute HCl and at 0 °C. The product was extracted with ethyl acetate, washed with minimum amount of brine. Organic layer was concentrated under reduced pressure to obtain title compound as a brown liquid. Yield = 18.0 g. TLC (50% ethyl acetate in hexane) R_f =

0.05; LCMS: Rt_{H8} = 1.383, [M+1] = 364.0 and 366.0; HPLC: Rt_{H9} = 3.844 min (49 %) and 3.885 min. (22%).

g) 1-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-2-methoxymethoxy-1-methoxymethoxymethyl-ethylamine

To a suspension of 2-(6-bromo-pyridin-2-yl)-3-methoxymethoxy-2-methoxymethoxymethyl-propionic acid (18.0 g) in toluene (150 ml) diphenyl phosphoryl azide (4.08 g, 148.27 mmol) and triethylamine (14.97 g [20.6 ml], 148.27 mmol) were added at rt and stirred at 100 °C for 15 h. Reaction mixture was cooled to rt and concentrated under reduced pressure. The residue obtained was dissolved in THF (600 ml) and 20% NaOH solution was added at rt and stirred for 1 h. Solvent was removed under reduced pressure and the product formed was extracted with ethyl acetate. Organic layer was washed with brine, followed by dried over $MgSO_4$. The organic portion was concentrated under reduced pressure and column chromatographic purification of the crude product using 35% ethyl acetate in hexane furnished title compound as a brown liquid. Yield = 15.0 g (88% [2 steps]). TLC (70% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.51; LCMS: Rt_{H7} = 0.28, [M+1]=335.0 and 337.0.

h) *N*-[1-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-2-methoxymethoxy-1-methoxymethoxymethyl-ethyl]-2-chloro-acetamide

To a solution of 1-(6-bromo-pyridin-2-yl)-2-methoxymethoxy-1-methoxymethoxymethyl-ethylamine (15.0 g, 44.75 mmol) in DCM (150 ml) was added aqueous Na_2CO_3 solution (10.91 g, 102.925 mmmol in water, 30 ml) was added at 0 °C and stirred for 10 min. Chloroacetylchloride (5.56 g, 49.225 mmol) was added to the resultant reaction mixture at 0 °C stirring continued for 1 h at ambient temperature. Reaction mixture was diluted with DCM (~1 l), and worked up the reaction mixture by washing with water, brine and dried over anhy. Na_2SO_4. Organic layer was separated and concentrated under reduced pressure to obtain title compound as a brown liquid. Yield = 9.0 g (48 %). TLC (50% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.54; LCMS: Rt_{H7} = 1.341, [M+1]=411.0 and 413.0; HPLC: Rt_{H9} = 4.27 min (50.4 %); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 (d, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 4.59-4.52 (m, 4H), 4.23-4.17 (m, 4H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.21 (s, 6H).

i) *N*-[1-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl]-2-chloro-acetamide

To a solution of *N*-[1-(6-bromo-pyridin-2-yl)-2-methoxymethoxy-1-methoxymethoxymethyl-ethyl]-2-chloro-acetamide (9.0 g, 21.861 mmol) in ethanethiol (30 ml) and $BF_3.Et_2O$ (9.3 g, 141.93 mmol) was added at 0 °C and stirred for 10 min. Stirring was continued for 3 h at rt. Reaction mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$ solution and the product formed

was extracted with ethyl acetate. Organic layer was separated and washed with brine solution, followed by drying over anhydrous Na_2SO_4. Organic layer was concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography using 2% methanol in chloroform to obtain title compound as a brown liquid. Yield = 5.5 g (77 %). TLC (10% methanol in chloroform) R_f = 0.51; LCMS: Rt_{H8} = 0.916, [M+1] = 322.9 and 324.8; HPLC Rt_{H9} = 5.931 min (89 %); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.27 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.09-4.07 (m, 4H), 3.95 (d, 2H).

j) 5-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-5-hydroxymethyl-morpholin-3-one

To the solution of *N*-[1-(6-bromo-pyridin-2-yl)-2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl]-2-chloro-acetamide (5.4 g, 16.69 mmol) in t-BuOH (80 ml) was added t-BuOK (2.06 g, 18.38 mmol) at rt followed by sodium iodide (0.25 g, 1.669 mmol) and allowed the reaction mixture to stir at 90 °C for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue obtained was treated with water. Compound present in the residue was extracted with ethyl acetate (2 x 100 ml). Organic portion was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to obtain gummy compound. Further trituration of the formed product with n-pentane (5.0 ml) and diethyl ether (5.0 ml) furnished title compound as a pale yellow gummy compound. Yield = 3.3 g (68.8 %). TLC (50% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.21; LCMS: Rt_{H8} = 0.155, [M+1] = 286.9 and 288.8; HPLC Rt_{H9} = 3.03 min (69.8 %); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.40 (s, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.57 (d, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.88 (d, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H).

k) 5-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-5-fluoromethyl-morpholin-3-one

To a solution of 5-(6-bromo-pyridin-2-yl)-5-hydroxymethyl-morpholin-3-one (2.8 g, 9.756 mmol) in dry THF (30 ml), diethylamino sulfur trifluoride (4.72 g, 29.268 mmol) was added at rt and stirring continued for 4 h. Na_2CO_3 was then added to the resultant reaction mixture and stirred for further 30 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the product was extracted with ethyl acetate. Organic layer was washed with brine, dried over anhy. Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to obtain crude compound as gummy residue. Purification of the crude product with 45 % ethyl acetate in hexane solvent system furnished the title compound as off-white solid. Yield = 1.15 g (40 %). TLC (70% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.49; LCMS: Rt_{H7} = 0.383, $[M+1]^+$ = 289 and 289; HPLC Rt_{H9} = 3.27min (84 %); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 (t, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.09 (br. s, 1H), 4.92 (dd, 1H), 4.52 (dd, 1H), 4.32-4.17 (m, 3H), 3.98-3.93 (dd, 1H);^{19}F NMR (376.2 MHz): δ -255.65 (t, 1F).

l) 5-Chloro-pyridine-2-carboxylic acid [6-(3-fluoromethyl-5-oxo-morpholin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide

A mixture of 4,5-Bis(diphenyl phosphino)-9,9-dimethyl xanthene (0.04 g, 0.069 mmol), tris(dibenzylidene-acetone) di palladium(0) (0.032 g, 0.035 mmol) and cesium carbonate (0.678 g, 2.083 mmol) were taken in 1,4-dioxane and degassed with argon for 10 min. 5-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-5-fluoromethyl-morpholin-3-one (0.2 g, 0.694 mmol) followed by 5-chloropicolinamide (0.119 g, 0.764 mmol) were added to the resultant reaction mixture and degassed with argon for further 5 min. Reaction mixture was then heated at 80 °C for 16 h and cooled to rt. Reaction contents were treated with water and product was extracted with ethyl acetate, washed with brine and dried over anhy. Na_2SO_4. The organic layer was concentrated under reduced pressure to obtain liquid which was triturated with n-pentane to furnish title compound as a off-white solid. Yield = 0.24 g (crude). TLC (50% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.45; LCMS: Rt_{H8} = 1.215, [M+1] = 365.1 and 366.9; HPLC Rt_{H9} = 4.367 min (53 %).

m) 5-Chloro-pyridine-2-carboxylic acid [6-(3-fluoromethyl-5-thioxo-morpholin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide

To a solution of 5-chloro-pyridine-2-carboxylic acid [6-(3-fluoromethyl-5-oxo-morpholin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide (0.24 g, 0.658 mmol) in THF (10.0 ml), Lawesson's reagent (0.798 g, 1.974 mmol) was added at rt and heated at reflux temperature for 24 h. Reaction mass was concentrated under reduced pressure. The crude compound was directly purified by column chromatography using 23 % ethyl acetate in hexane to furnish title compound as off-white solid. Yield = 0.19 g (72 % [2 steps]). TLC (50% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.71; LCMS: Rt_{H8} = 1.578, $[M+1]^+$ = 381.1 and 382.9.

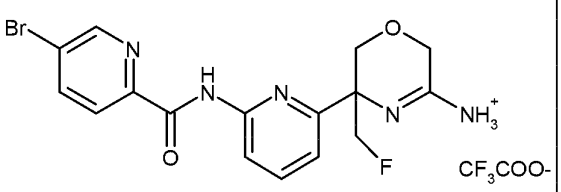
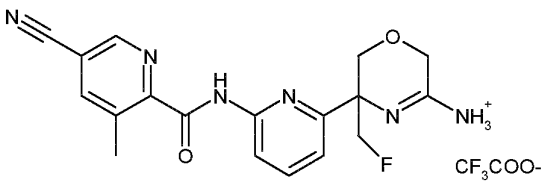
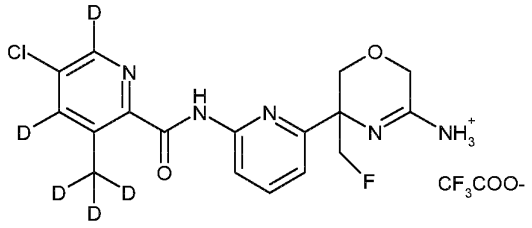
n) 5-{6-[(5-Chloro-pyridine-2-carbonyl)-amino]-pyridin-2-yl}-5-fluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl-ammonium trifluoro acetate

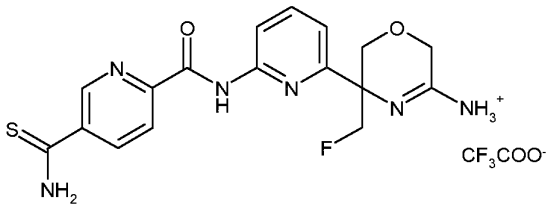
To a solution of 5-chloro-pyridine-2-carboxylic acid [6-(3-fluoromethyl-5-thioxo-morpholin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide (0.19 g, 0.499 mmol) in methanol (2.0 ml), 10 % ammonia in methanol (8.0 ml) was added at 0 °C in a sealed tube and stirred at rt for 24 h. Reaction mass was concentrated under reduced pressure and directly purified by preparative HPLC. Conditions: column: C18-ZORBAX 21.2 x 150mm; 5µm. mobile phase: 0.1 % TFA in water (A) / ACN; flow: 20 ml/min. Yield: 86 mg (36 %). M.P: 216-218°C. TLC (20% methanol in chloroform) R_f = 0.45; LCMS: Rt_{H8} = 0.194 [M+1] = 364.0 and 366.1; HPLC Rt_{H9} = 3.222 min (98.7 %); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.85 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.50-8.79 (m, 2H),

8.31-8.23 (m, 3H), 8.06 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.85 (dd, 1H), 4.62 (dd, 2H), 4.25-4.16 (m, 2H). Product formation was also confirmed by 2D NMR-ROESY.

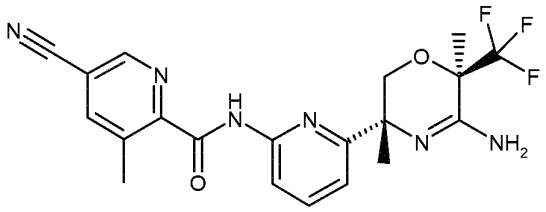
Examples 4 to 7: The compounds listed in Table 4 were prepared by a procedure analogous to those used in Example 3.

Table 4

Example	Compound	^{1}H-NMR (δ; DMSO-d_6)	MS [m/z; $(M+1)^+$]
4	 5-{6-[(5-Bromo-pyridine-2-carbonyl)-amino]-pyridin-2-yl}-5-fluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl-ammonium trifluoro acetate	10.74 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.92 (t, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.86 (dd, 1H), 4.62 (dd, 2H), 4.25-4.15 (m, 2H).	LCMS: Rt_{H8} = 0.239 [M+1] = 408.0, 410.0
5	 5-{6-[(5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-pyridin-2-yl}-5-fluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl-ammonium trifluoro acetate	9.01 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.874 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.59-4.45 (m, 2H), 4.03-3.85 (m, 6H), 2.61 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H8} = 0.127; [M+1] = 369.4
6	 5-{6-[(4,6-Dideutero-5-chloro-3-trideuteromethyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-pyridin-2-yl}-5-fluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl-ammonium trifluoro acetate	10.80 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.99-4.76 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.18 (t, 2H).	LCMS: Rt_{H8} = 0.208; [M+1] = 383.3

Example	Compound	^{1}H-NMR (δ; DMSO-d_6)	MS [m/z; $(M+1)^+$]
7	 5-{6-[(5-Thiocarbamoyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-pyridin-2-yl}-5-fluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl-ammonium trifluoro-acetate	10.82 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 90.1-9.09 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.28 (dd, 2H), 8.06 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 5.03-4.78 (m, 2H), 4.61 (dd, 2H), 4.26-4.16 (m, 2H).	LCMS: Rt_{H7} = 0.153; [M+1] = 389.1

Example 8: 5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoro-methyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide



a) 4-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-4-methyl-2-oxo-2lambda*4*-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester

To an at 0 °C precooled solution of thionyl chloride (3.42 ml, 5.57 g, 46.8 mmol) in pyridine (9.46 ml, 9.25 g, 117.0 mmol) was added dropwise a solution of [1-(6-bromo-pyridin-2-yl)-2-hydroxy-1-methyl-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (see Example 1 step d), 7.75 g, 23.4 mmol) in DCM (230 ml). The reaction mixture was allowed to stir for 1 h at rt, then 0.5 N aq. HCl and DCM were added, the phases were separated and the aq. phase was twice reextracted with DCM. The combined org. phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to leave the title compound (mixture of diastereomers) as an orange solid. HPLC Rt_{H4}= 1.16, 1.20 min (diastereomers); ESIMS: 377, 379 [$(M + H)^+$].

b) 4-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-4-methyl-2,2-dioxo-2lambda*6*-[1,2,3]oxathiazolidine-

3-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of 4-(6-bromo-pyridin-2-yl)-4-methyl-2-oxo-2lambda*4*-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (8.83 g, 23.4 mmol) in acetonitrile (60 ml) and H_2O (30.0 ml) was added $RuCl_3$ hydrate (0.971 g, 4.68 mmol) and $NaIO_4$ (10.01 g, 46.8 mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h. H_2O and DCM were added, the phases were separated and the aq. phase was twice reextracted with DCM. The combined org. phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The residue was dissolved in DCM and filtered through silica gel, the filtrate was evaporated and the residue was triturated with TBME (10 ml) and n-hexane (100 ml). The resulting precipitate was filtered and washed with n-hexane to yield the title compound as a colourless crystalline solid. HPLC Rt_{H4}= 1.16 min; ESIMS: 393, 395 $[(M + H)^+]$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63-7.59 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 4.73 (d, 1H), 4.47 (d, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

c) (R)-2-[(RS)-2-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-2-tert-butoxycarbonylamino-propoxy]-3,3,3-trifluoro-2-methyl-propionic acid ethyl ester

At 0 °C, NaH (0.508 g of a 60% dispersion in mineral oil, 12.69 mmol) was added to a solution of 4-(6-bromo-pyridin-2-yl)-4-methyl-2,2-dioxo-2lambda*6*-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (3.84 g, 9.76 mmol) and (R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propionic acid ethyl ester (2.54 g, 13.67 mmol) in DMF (10 ml, soln. predried over 4Å mol. sieves). The reaction mixture was allowed to stir at rt for 30 min, then at 60 °C for 17 h. The reaction mixture was quenched with H_2O and diluted with 1N aq. HCl and EtOAc. The phases were separated and the aq. phase was twice reextracted with EtOAc. The combined org. phases were washed with brines, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. Flash chromatography on silica gel (cyclohexane: EtOAc, gradient 0-5 min 100:0, 5-30 min 90:10, 30-40 min 90:10, 40-50 min 80:20, 50-55 min 80:20) yielded the title compound (diastereomer mixture) as a clear oil. HPLC Rt_{H4}= 1.39 min; ESIMS: 499, 501 $[(M + H)^+]$.

d) [(RS)-1-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-2-((R)-1-carbamoyl-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-1-methyl-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester

A solution of (R)-2-[(RS)-2-(6-bromo-pyridin-2-yl)-2-tert-butoxycarbonylamino-propoxy]-3,3,3-tri-fluoro-2-methyl-propionic acid ethyl ester (3.0 g, 6.01 mmol) in 7N NH_3/MeOH (6.5 ml) was stirred in a sealed glass vial at 55 °C for 72 h. The reaction mixture was concentrated to leave the title compound as a colourless solid that was used in the next step without further purification. HPLC Rt_{H4}= 1.12, 1.14 min (diastereomers); ESIMS: 470, 472 $[(M + H)^+]$.

e) [(RS)-1-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-2-((R)-1-cyano-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-1-methyl-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester

To an at 0 °C percooled solution of [(RS)-1-(6-bromo-pyridin-2-yl)-2-((R)-1-carbamoyl-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-1-methyl-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (2.18 g, 4.64 mmol) and NEt_3 (1.615 ml, 1.173 g, 11.59 mmol) in DCM (30 ml) was added dropwise TFAA (0.773 ml, 1.168 g, 5.56 mmol). After stirring for 5 min at 0 °C, then for 1 h at rt the reaction mixture was diluted with sat. aq. Na_2CO_3 soln. and with DCM. The phases were separated and the aq. phase was twice reextracted with DCM. The combined org. phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to leave a pale yellow oil which was stirred with 7N NH_3/MeOH for 5 min. The mixture was evaporated to dryness and purified by flash chromatography (cyclohexane: EtOAc 0-3 min 100:0, 3-35 min 65:35) to yield the title compound as a clear oil.

HPLC Rt_{H4}= 1.30 min; ESIMS: 452, 454 [$(M + H)^+$]; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59-7.53 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 5.66 (br s, 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 1.71 (d, 3H), 1.66 (d, 3H), 1.43 (s, 9H).

f) (R)-2-[(RS)-2-Amino-2-(6-bromo-pyridin-2-yl)-propoxy]-3,3,3-trifluoro-2-methyl-propionitrile

A solution of [(RS)-1-(6-bromo-pyridin-2-yl)-2-((R)-1-cyano-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-1-methyl-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (0.456 g, 1.008 mmol) and TFA (1.554 ml, 2.299 g, 20.17 mmol) in DCM (5 ml) was stirred at rt for 30 min, concentrated and triturated with 7N NH_3/MeOH at rt for 20 min and again concentrated to give the title compound that was used for the next step without further purification. HPLC Rt_{H4}= 0.69, 0.73 min (diastereomers); ESIMS: 352, 354 [$(M + H)^+$].

g) (2R,5RS)-5-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-ylamine

A suspension of (R)-2-[(RS)-2-amino-2-(6-bromo-pyridin-2-yl)-propoxy]-3,3,3-trifluoro-2-methyl-propionitrile (0.688 g, 1.172 mmol), N-acetyl-L-cysteine (0.383 g, 2.344 mmol) and K_2CO_3 (0.356 g, 2.560 mmol) in abs. EtOH (4 ml) was stirred at 80 °C for 18 h. The reaction mixture was quenched with 10% aq. K_2CO_3 soln. and 3x extracted with TBME. The combined org. phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to leave the title compound as a colourless solid. HPLC Rt_{H4}= 0.68-0.70 min; ESIMS: 352, 354 [$(M + H)^+$].

h) [(2R,5R)-5-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester and (2R,5S)-diastereomer

A mixture of (R)-5-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-ylamine, Boc_2O and DIPEA in DCM (4 ml) was stirred at rt for 20 h. The reaction mixture was quenched with sat. aq. $NaHCO_3$ soln. and diluted with DCM. The phases were separated and the aq. phase was twice reextracted with DCM. The combined org. phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. HPLC purification (Alltech Grom Saphir 65 Si, 10µm, 250x50mm column, gradient Hept:EtOAc 0-1.6 min 85:15, 1.6-16 min 0:100, 16-21.2 min 0:100, flow: 100 ml/min, detection: 254 nm) yielded the desired (2R,5R) as well as the undesired (2R,5S) diastereomer. HPLC Rt_{H4}= 1.28 min (2R, 5S), 1.30 min (2R, 5R); ESIMS: 452, 454 $[(M + H)^+]$; ^1H NMR (2R, 5R) (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.98 (br s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.55 (s, 12H); 1H NMR (2R, 5S) (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.01 (br s, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.55 (s, 19H).

i) ((2R,5R)-5-{6-[(5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-pyridin-2-yl}-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester

A mixture of [(2R,5R)-5-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester (60.00 mg, 0.133 mmol), 5-cyano-3-methylpicolinamide (23.52 mg, 0.146 mmol), Xantphos (6.91 mg, 0.012 mmol) and Cs_2CO_3 (60.50 mg, 0.186 mmol) in dioxane (0.611 ml) was degassed with argon for 5 min, then Pd_2dba_3 (3.64 mg, 3.98 µmol) was added and the reaction mixture was stirred at 40°C for 18 h. The reaction mixture was diluted with H_2O and TBME. The phases were separated and the aq. phase was reextracted with TBME. The combined org. phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. HPLC purification (Alltech Grom Saphir 65 Si 10 µM column, 150x30 mm, gradient n-heptane:EtOAc 0-1.2 min 75:25, 1.2-9 min 0:100, 9-12 min 0:100, flow: 50 ml/min, detection: 254 nm) yielded the title compound as a colourless solid. HPLC Rt_{H4}= 1.37 min; ESIMS: 533 $[(M + H)^+]$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.22 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.57 (br s, 12H).

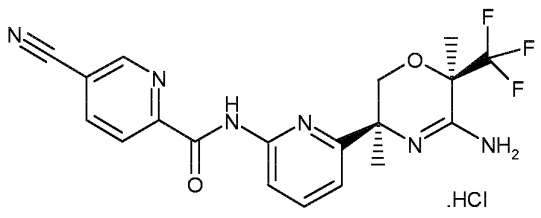
j) 5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoro-methyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide

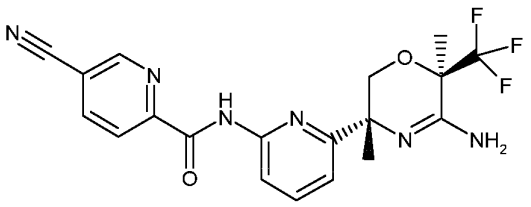
To a solution of ((2R,5R)-5-{6-[(5-cyano-3-methyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-pyridin-2-yl}-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (50.0 mg, 0.094 mmol) in DCM (0.3 ml) was added TFA (0.289 ml, 428.0 mg, 3.760 mmol) and the reaction mixture was stirred at rt for 2 h. The solvent was evaporated off, sat. aq. $NaHCO_3$ soln. and TBME was added, the phases were separated and the aq. phase was reextracted twice with TBME. The combined org. phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated and the residue was washed with MeOH to leave the title compound as a colourless crystalline solid. HPLC Rt_{H4}= 0.84 min; ESIMS: 433 $[(M + H)^+]$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.85 (s, 1H), 8.21-8.18 (m, 2H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.46-1.45 (2s, 6H).

Examples 9 and 10: The compounds listed in Table 5 can be prepared by a procedure analogous to that used in Example 8.

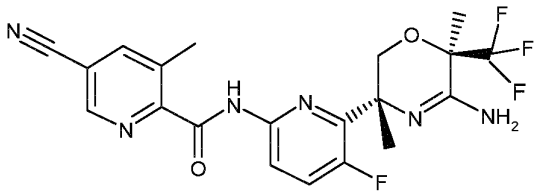
Hydrochloride salts were obtained from solutions of the corresponding free base by addition of hydrochloric acid in dioxane or hydrochloric acid in diethylether and evaporation of the solvents.

Table 5

Example	Compound	^1H-NMR	MS [m/z; $(M+1)^+$]
9	 .HCl 5-Cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3S,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide hydrochloride	(δ; $CDCl_3$): 10.26 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.29-8.12 (m, 2H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.14 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 1.69 (br s, 3H), 1.55 (br s, 3H).	UPLCMS: Rt_{H4} = 0.77 [M+1] = 419.3

Example	Compound	^{1}H-NMR	MS [m/z; $(M+1)^+$]
10	 5-Cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide	(δ; CD_3OD): 9.07 (d, 1H), 8.45-8.39 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 1.47 (s, 6H).	UPLCMS: Rt_{H4} = 0.79 [M+1] = 419.3

Example 11: 5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide



a) 2-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-propan-2-ol

To a solution of 2-bromo-5-fluoropyridine (25 g, 142 mmol) in diethylether (600 ml) was slowly added n-butyllithium (2.5 M in hexane, 56.8 ml, 142 mmol) at -78 °C under a nitrogen atmosphere. The resulting yellow reaction mixture was stirred at -78 °C for 2 hours and dry acetone (11.47 ml, 156 mmol) was added over 30 minutes. Stirring was continued at -78 °C for 1 hour. HCl (2N, 50 ml) was added and the reaction mixture was warmed to 0 °C. The pH of the mixture was ajusted to ~7 with 2N HCl solution. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The crude product (29.36 g) was chromatographed over silica gel (cyclohexane: ethyl acetate 9:1): 22.3 g (67.1 % yield). TLC (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) R_f=0.33; LCMS Rt_{H5}=0.89 min (ES+ 234, 236). ^{1}H-NMR (360 MHz, DMSO-d_6): 7.72-7.62 (m, 2H), 5.27 (s, 1H, OH), 1.50 (s, 6H, 2xCH_3).

b) 6-Bromo-3-fluoro-2-isopropenyl-pyridine

To a solution of 2-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-propan-2-ol (22.3 g, 95 mmol) and methanesulfonic acid anhydride (49.8 g, 286 mmol) in dichloromethane was added dropwise triethylamine (53.1 ml, 381 mmol) at 0° C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 hours. The reaction mixture was quenched with aq. sodium carbonate solution and diluted with dichloromethane. The aqueous phase was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuo (volatile). The crude brown oil was chromatographed over silica (cyclohexane:ethyl acetate 9:1) to give the title compound as a clear liquid. 17.35 g (84 % yield). TLC (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) R_f=0.58; ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): 7.26-7.15 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 2.12 (s, 3H, CH_3).

c) 2-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-propane-1,2-diol

To a solution of 6-bromo-3-fluoro-2-isopropenyl-pyridine (17.35 g, 80 mmol) in acetone (45 ml) and water (90 ml) was added N-methylmorpholine-N-oxide hydrate (11.4 g, 84 mmol) and osmium tetroxide (5.04 ml, 0.402 mmol). The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 44 hours. Sodium dithionite (2 g) in water (70 ml) was added and the reaction mixture was stirred for 15 minutes and was then filtered and concentrated in vacuo. Ethyl acetate was added and the organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. 18.29 g slightly yellow solid (91 % yield). LCMS Rt_{H5}=0.64 min (ES+ 250, 252); ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): 7.46 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 5.09 (s, 1H, OH), 3.96 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 2.45 (broad, 1H, OH), 1.53 (s, 3H, CH_3).

d) Methanesulfonic acid 2-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2-hydroxy-propyl ester

To a solution of 2-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-propane-1,2-diol (18.29 g, 73.1 mmol) in dichloromethane (350 ml) was added triethylamine (20.39 ml, 146 mmol). Methanesulfonyl chloride (6.27 ml, 80 mmol) was added dropwise at 0° C over 10 minutes. Stirring was continued at 0 °C for 30 minutes. The reaction mixture was washed with sat. sodium bicarbonate solution, water and brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. 31.46 g (crude, used without further purification in the next step). LCMS Rt_{H5}= 0.81 min. (ES+ 328, 330); ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): 7.52 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 5.13 (s, 1H, OH), 4.61 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.05 (s, 3H, CH_3SO_2), 1.61 (s, 3H, CH_3).

e) 1-Azido-2-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-propan-2-ol

A mixture of methanesulfonic acid 2-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2-hydroxy-propyl ester (5g, 15.24 mmol), ammonium chloride (4.08 g, 76 mmol) and sodium azide (2.476 g, 38.1 mmol) in ethanol (100 ml) was stirred at 80 °C for 20 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water and brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. 3.1 g (74 % yield). TLC (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) R_f=0.35; LCMS Rt_{H5}= 0.97 min. (ES+ 275, 277); ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): 7.51 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 5.18 (s broad, 1H, OH), 3.68-3.60 (AB system, 2H), 1.59 (s, 3H, CH_3).

f) 6-Bromo-3-fluoro-2-(2-methyl-aziridin-2-yl)-pyridine

To a solution of 1-azido-2-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-propan-2-ol (11.2 g, 40.7 mmol) in THF (60 ml) was added triphenylphosphine (10.68 g, 40.7 mmol) and the reaction mixture was stirred for 18 hours at room temperature. The solvent was removed in vacuo and the residue obtained was dissolved in diethylether and filtered through a cotton plug to remove triphenylphosphine oxide. The filtrate was washed with citric acid (9.6 g in 20 ml of water) and the organic phase was separated. The aqueous layer was made basic with 2N NaOH and extracted with diethylether. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to yield the title compound with some TPPO present: 8.1 g yellow oil (69 % yield). TLC (cyclohexane/ethyl acetate 2:1) R_f=0.28; LCMS Rt_{H6}= 0.46 (ES+ 231, 233); ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.34 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.65 (s, 3H, CH_3).

g) 6-Bromo-3-fluoro-2-[2-methyl-1-(2-nitro-benzenesulfonyl)-aziridin-2-yl]-pyridine

To a solution of 6-bromo-3-fluoro-2-(2-methyl-aziridin-2-yl)-pyridine (8 g, 27.7 mmol) in THF (48 ml) and water (16 ml) was added N-methylmorpholine (3.5 ml, 27.7 mmol) and o-nosylchloride. The reaction mixture was stirred for 4 hours at room temperature. 3 g neutral Alox was added and the reaction mixture was filtered.The filtrate was diluted with dichloromethane, washed with sat. sodium hydrogencarbonate solution and water. The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. 11.2 g of the crude product was purified over silica gel (cyclohexane:ethyl acetate 60:40) to afford the title compound. 8.69 g (75 % yield). LCMS Rt_{H5}= 1.09 min. (ES+ 416, 418). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.27 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 3H), 7.46 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.10 (s, 3H, CH_3).

h) (R)-2-[2-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2-(2-nitro-benzenesulfonylamino)-propoxy]3,3,3-trifluoro-2-methyl-propionic acid ethyl ester

To a solution of (R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propionic acid ethyl ester (715 mg, 3.84 mmol) in DMF (4 ml) was added NaH (55%) (154 mg, 3.84 mmol) at room temperature and the reaction mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. A solution of 6-bromo-3-fluoro-2-[2-methyl-1-(2-nitro-benzenesulfonyl)-aziridin-2-yl]-pyridine (800 mg, 1.922 mmol) in DMF (9 ml) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 48 hours. The reaction mixture was poured onto a mixture of ice/2N HCl/t-butyl-methylether. The organic layer was washed with sat. sodium bicarbonate solution and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. Silica gel chromatography (cyclohexane/ethyl acetate) afforded the title compound as a mixture of 2 diastereoisomers. 300 mg (26 % yield). TLC (cyclohexane/ethyl acetate 2:1) R_f=0.42; LCMS Rt_{H5}= 1.25 min (100%, TIC ES+ 602, 604).

i) (R)-2-[2-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2-(2-nitro-benzenesulfonylamino)-propoxy]-3,3,3-trifluoro-2-methyl-propionamide

A solution of (R)-2-[2-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2-(2-nitro-benzenesulfonylamino)-propoxy]3,3,3-trifluoro-2-methyl-propionic acid ethyl ester (720 mg, 1.195 mmol) in NH3 7N in methanol (19ml, 133 mmol) was stirred at at 50 °C for 2 days in a sealed 25 ml microwave vial. The solvent was removed in vacuo and the residue (987 mg) was chromatographed over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate) affording the title compound as a mixture of two diastereoisomers (500 mg, 73 % yield). TLC (cyclohexane/ethyl acetate 1:1) R_f=0.30; LC-MS Rt_{H5}=1.05 min (ES+ 573, 575).

j) N-[1-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2-((R)-1-cyano-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-1-methyl-ethyl]-2-nitro-benzenesulfonamide

To a solution of (R)-2-[2-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2-(2-nitro-benzenesulfonylamino)-propoxy]-3,3,3-trifluoro-2-methyl-propionamide (200 mg, 0.349 mmol) and triethylamine (0.121 ml, 0.872 mmol) in dichloromethane (3 ml) was added TFAA (0.059 ml, 0.419 mmol) at 0-5° C and the reaction mixture was stirred for 18 hours at room temperature. Further addition of TFFA and triethylamine (0.6 and 1.2 aequivalent, respectively) brought the reaction to completion after 24 hours. The reaction mixture was added to a cold sat. sodium bicarbonate solution and the product was extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with cold 0.1 N HCl solution, water and sat. sodium bicarbonate solution, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuo. 190 mg (98 % yield) crude product as a mixture of 2 diastereiosomers. TLC (cyclohexane/ethyl acetate 3:1) R_f=0.24; LCMS Rt_{H5}= 1.20 min (ESI+ 555, 557).

k) (2R,5S)-5-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-ylamine and (2R,5R)-5-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-ylamine

A solution of N-[1-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2-((R)-1-cyano-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-1-methyl-ethyl]-2-nitro-benzenesulfonamide (1000 mg, 1.801 mmol), potassium carbonate (548 mg, 3.96 mmol) and N-acetylcysteine (588 mg, 3.6 mmol) in ethanol (17 ml) was stirred at 80 °C for 3 days until all starting material was consumed. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the yellow foam redissolved in ethyl acetate and 20% aqueous potassium carbonate solution. The organic phase was washed with sat. sodium bicarbonate solution and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. 660 mg yellow oil. The 2 diastereoisomers were separated via normal phase preparative HPLC chromatography (cychlohexane/ethyl acete/MeOH).

(2R,5S)-5-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-ylamine (cis derivative): 76 mg. TLC (toluene/ethyl acetate 8:2 + 5% ETA) R_f=0.26; LCMS Rt_{H4}= 0.73 min (100 % purity, EI+ 370, 372); 1H-NMR (600 MHz, DMSO-D_6): 7.69-7.61 (m, 2H), 6.0 (broad s, 2H, NH2, amidine), 4.15 (d, 1H, AB-system), 3.71 (s, 1H, AB-system), 1.59 (s, 3H, CH_3), 1.47 (s, 3H, CH_3).

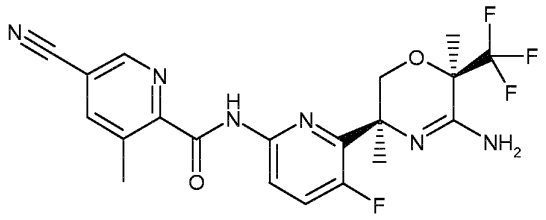
(2R,5R)-5-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-ylamine (trans derivative): 89 mg. TLC (toluene/ethyl acetate 8:2 + 5% ETA) R_f=0.31; LCMS Rt_{H4}= 0.73 min (100 % purity, EI+ 370, 372); 1H-NMR (600 MHz, DMSO-D_6): 7.73-7.61 (m, 2H), 6.0 (broad s, 2H, NH2, amidine), 4.04 (d, 1H, AB-system), 3.72 (d, 1H, AB-system), 1.52 (s, 3H, CH_3), 1.48 (s, 3H, CH_3).

l) 5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide

A mixture of *(2R,5R)-5-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-ylamine* (80 mg, 0.216 mmol), 5-cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid amide (34.8 mg, 0.216 mmol, *see Intermediates Amide 1*), xantphos (11.26 mg, 0.019 mmol) and cesium carbonate (99 mg, 0.303 mmol) in dioxane (2 ml) was degassed for 5 minutes with argon. $Pd_2(dba)_3$ (5.94 mg, 6.48 µmol) was added, the microwave vial was sealed and stirred at 80° C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with water and TBME. The organic phase was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. 173 mg orange solid. Silica gel chromatography (applied on two 20x20 cm plate, 1mm, dichloromethane : methanol 9:1, rechromatographed with

dichloromethane:methanol 95:5 with double evolution of the plates) afforded the titel compound: 15 mg and 21 mg. Combined amount: 36 mg (37 % yield). TLC (dichloromethane/methanol 9:1) R_f=0.53; API ES+ MS 451. LCMS Rt_{H4}= 0.87 min. (100%, ES+ 451), ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 10.80 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.55 (t, 1H), 5.8 – 4.6 (very broad , 2H), 4.23 (br s, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.66 (s, 3H).

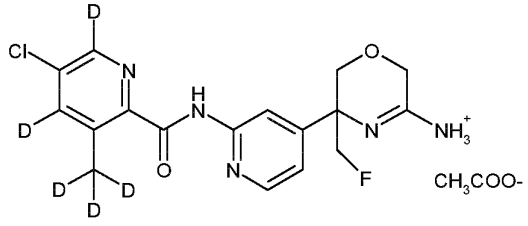
Example 12: 5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3S,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide



5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3S,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide can be prepared by a procedure analogous to that used in Example 11.

TLC (dichloromethane/methanol 9:1) R_f=0.47; API ES+ MS 451. LCMS Rt_{H4}= 0.86 min. (100%, ES+ 451); ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 10.65 (br s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 6.0 – 5.0 (very broad , 2H), 4.38 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.71 (s, 3H).

Example 13: 5-{2-[(5-Chloro-4,6-dideutero-3-trideuteromethyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-pyridin-4-yl}-5-fluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl-ammonium acetate



a) 2-(2-Bromo-pyridin-4-yl)-malonic acid diethyl ester

2-Bromo-4-methyl pyridine (70.0 g, 407 mmol) was added drop wise to a cooled (-78 °C) solution of LDA (2.0 M in toluene/THF/ethyl benzene, 610.4 ml, 1.22 mol) in dry THF (600 ml) for 30 min. ethylchloroformate (132.3 g, 1.22 mol) was added to the resultant reaction mixture with addition funnel at -78 °C and stirring continued for 90 min. Reaction mixture was treated with saturated NH_4Cl solution and worked up with ethyl acetate by washing with

water, brine followed by drying over anhy. Na_2SO_4. Organic layer ws concentrated under reduced pressure to obtain crude product which was purified by column chromatography with 10 % ethyl acetate in Hexane to furnish title compound as a brown color oily liquid. Yield: 115.0 g (89 %). TLC (10% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.15; LCMS: Rt_{H8} = 1.475 $[M + 1]^+$ = 315.8 and 317.8; HPLC Rt_{H9} = 7.30 min (86.7 %); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.34 (dd, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.29-4.18 (m, 4H), 1.28 (t, 6H).

b) (2-Bromo-pyridin-4-yl)-acetic acid

A suspension of 2-(2-bromo-pyridin-4-yl)-malonic acid diethyl ester (115 g, 316 mmol) and K_2CO_3 (125.23 g, 907.5 mmol) in water (500 ml) was heated at 100 °C for 8 h under constant stirring. Reaction mixture was cooled to rt and concentrated under reduced pressure to remove solvent completely. The solid residue was dissolved in minimum quantity of water (25 ml) and washed with 20% ethyl acetate in hexane to remove non polar impurities. The aqueous layer was seperated and cooled to 0 °C followed by adjusting pH ~ 6 to 7 using aq. 6 N HCl. The precipitated solid was filtered using Buchner funnel, washed with ice cold water and dried under vacuum to furnish title compound as an off white solid. with sufficient purity. Yield: 60.0 g (76.3 %). TLC (70% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.05; LCMS: Rt_{H8} = 0.193; $[M + 1]^+$ = 215.9 and 217.9; HPLC Rt_{H9} = 3.025 min (98 %); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.71 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 3.71 (s, 3H).

c) (2-Bromo-pyridin-4-yl)-acetic acid ethyl ester

To a solution of (2-bromo-pyridin-4-yl)-acetic acid (60.0 g, 277.7 mmol) in ethanol (600 ml), conc: sulfuric acid (5.0 ml) was added at rt and the reaction mixture was heated at 90 °C for 9 h. Reaction mixture was cooled to rt and concentrated under reduced pressure to remove solvent completely. The residue obtained was cooled to 0 °C and pH was adjusted to 8 using 10% aqueous $NaHCO_3$ solution. The resultant contents were worked up with ethyl acetate by washing with water, brine and dried over anhy. Na_2SO_4. Organic layer was concentrated under reduced pressure to obtain crude compound. Column chromtography purification of the crude compound using 15% ethyl acetate in hexane as eluent furnished title compound as a brown oil. Yield: 65.0 g (88.5 %). TLC (30% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.39; LCMS: Rt_{H7} = 0.824 $[M + 1]^+$ = 243.8 and 245.8; HPLC Rt_{H9} = 3.759 min (69 %); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (t, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.21-7.15 (M, 1H), 4.18 (q, 2H), 1.27 (t, 3H).

d) 2-(2-Bromo-pyridin-4-yl)-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-propionic acid ethyl ester

To an ice cooled stirred mixture of (2-bromo-pyridin-4-yl)-acetic acid ethyl ester (40.0 g, 163.93 mmol) and paraformaldehyde (9.84 g, 327.8 mmol) in dry DCM was added 1,8-

diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (1.49 g, 1.49 ml, 9.83 mmol) and stirred for 2 h. Reaction mixture was treated with (1R)-(-)-10-camphor sulphonic acid (2.283 g, 9.83 mmol) at 0 °C and the organic layer was washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4. Concentration of organic layer afforded gummy oily material. The crude compound was purified over triethyl amine treated silicagel using 5 - 8% methanol in DCM as eluent furnished title compound as a brown liquid. Yield = 20.0 g (40 %). TLC (30% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.06; LCMS: Rt_{H7} = 0.191; $[M + 1]^+$ = 303.9 and 305.8; HPLC Rt_{H9} = 6.019 min (43%); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.36-8.31 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 1H), 6.37-6.33 (m, 1H), 4.6 (d, 1H), 4.14-4.08 (m, 2H), 4.04-3.91 (m, 4H), 1.13 (t, 3H).

e) 5-(2-Bromo-pyridin-4-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane-5-carboxylic acid ethyl ester

A mixture of 2-(2-bromo-pyridin-4-yl)-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-propionic acid ethyl ester (30.0 g, 98.6 mmol) 2,2-dimethoxy propane (51.11 g, [60.5 ml], 493.1 mmol) and (1R)-(-)-10-camphor sulphonic acid (5.72 g, 24.65 mmol) in DMF (100 ml) was heated at 80 °C for 10 h. Reaction mixture was cooled to rt and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate and worked up by washing with water, brine, followed by drying over anhy. Na_2SO_4. Organic layer was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography using 10% ethyl acetate in Hexane to obtain title compound as a yellow solid. Yield = 18.15 g (53%). TLC (30% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.52; LCMS: Rt_{H7} = 1.487; $[M + 1]^+$ = 344.0 and 346.0; HPLC Rt_{H9} = 7.6 min (74 %); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.41-8.34 (t, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 4.51 (dd, 2H), 4.27-4.21 (q, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.23 (t, 3H).

f) 5-(2-Bromo-pyridin-4-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane-5-carboxylic acid ethyl ester

A solution of $LiOH.H_2O$ (11.1 g, 263.5 mmol) in water (10 ml) was added to a solution of 5-(2-bromo-pyridin-4-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane-5-carboxylic acid ethyl ester (18.1 g, 52.7 mmol) in ethanol (60 ml) at 0 °C and the resultant reaction mixture was stirred at rt for 3 h. Reaction mixture was concentrated under reduced pressure to remove solvent completely. The wet mass obtained was cooled to 0 °C, acidified with glacial acetic acid (to maintain pH ~6) and the product was extracted with ethyl acetate (2 x 100 ml). Organic layer was washed with brine and concentrated to afford brown solid which was used in the next step without further purification. Yield = 14.1 g (85 %). TLC (50% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.03; LCMS: Rt_{H8} = 0.343 $[M + 1]^+$ = 316.0, 318.0; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.28-8.21 (t, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 4.21-3.95 (dd, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).

g) 5-(2-Bromo-pyridin-4-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-5-ylamine

Dipheny phosphoryl azide (14.3 mL, 66.45 mmol) was added to a solution of 5-(2-bromo-pyridin-4-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane-5-carboxylic acid ethyl ester (14.0 g, 44.3 mmol) and triethyl amine (17.24 ml, 133.0 mmol) in toluene (100 ml) at 0 °C. The resultant reaction mixture was heated to 80 °C under constant stirring for 7 h. Reaction mixture was concentrated under reduced pressure to remove solvent completely. The residue obtained after concentration was dissolved in THF (100 ml) and cooled to 0 °C. 2 N aq. NaOH solution was added drop wise and stirred for 30 min at rt. Reaction mixture was concentrated under reduced pressure to remove THF and the residue obtained was extracted with ethylacetate. Organic layer was washed with water, brine and dried over anhy. Na_2SO_4. Organic layer was concentrated under reduced pressure to obtain furnished brownish oily material which was solidified at low temperature (< 10 °C). Yield = 9.5 g (75%). TLC (50% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.15; LCMS: Rt_{H7} = 0.083; $[M + 1]^+$ = 287.0 and 289.0.

h) *N*-[5-(2-Bromo-pyridin-4-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-5-yl]-2-chloro-acetamide

To a solution of 5-(2-bromo-pyridin-4-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-5-ylamine (9.5 g, 33.1 mmol) in DCM (100 ml) was added aq. Na_2CO_3 (8.7 g in 50 ml) at 0 °C and stirring continued for 5 min. Chloroacetyl chloride (2.9 ml, 36.41 mmol) was added to the resultant reaction mixture drop wise and stirred for 30 min at 0 °C. Reaction mass was diluted with DCM (200 ml) and organic layer was washed successively washed with water, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to obtain brown solid. The product was directly used in the next step with further purification. Yield = 10.2 g (85%). TLC (50% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.15; LCMS: Rt_{H8} = 0.55 $[M + 1]^+$ = 363.0 and 364.9.

i) *N*-[1-(2-Bromo-pyridin-4-yl)-2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl]-2-chloro-acetamide

A solution of *N*-[5-(2-bromo-pyridin-4-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-5-yl]-2-chloro-acetamide (10.0 g, 27.6 mmol) in DCM (150 ml) was cooled to 0 °C for 10 min. and trifluoromethyl acetic acid (15.0 ml) was added. Stirring continued for 2 h and the resultant contents were concentrated under reduced pressure. The residue formed was basified with aq. NH_4OH solution and the product was extracted with ethyl acetate (3 x 200 ml) by washing organic layer with brine (5.0 ml) and dried over anhy. Na_2SO_4. Organic layer was concentrated under reduced pressure to obtain title compound as a brown liquid which was carried to next step without any purification. Yield = 8.1 g (91 %). TLC (70% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.15; LCMS: Rt_{H8} = 0.12 $[M + 1]^+$ = 322.9 and 324.9; HPLC Rt_{H9} = 5.266 min (61 %), 5.104 (25 %).

j) 5-(2-Bromo-pyridin-4-yl)-5-hydroxymethyl-morpholin-3-one

To a solution of *N*-[1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl]-2-chloro-acetamide (8.0 g, 24. 8 mmol) in t-BuOH (50 ml) was added t-BuOK (5.5 g, 49.6 mmol) and NaI (0.375 g, 2.48 mmol) and heated to 90 °C for 1 h. Reaction mass was concentrated under reduced pressure and diluted the residue with EtOAc. Organic layer was separated and washed with ammonium chloride solution, brine followed by drying over anhy. Na_2SO_4. The crude product was purified by column chromatography using 5% methanol in DCM to obtain title compound as a pale brown gum. Yield = 3.25 g (46 %). TLC (ethyl acetate) R_f = 0.17; LCMS: Rt_{H8} = 0.12; $[M + 1]^+$ = 286.7 and 289.

k) 5-(2-Bromo-pyridin-4-yl)-5-fluoromethyl-morpholin-3-one

To a suspension of 5-(2-bromo-pyridin-4-yl)-5-hydroxymethyl-morpholin-3-one (3.25 g, 11.0 mmol), Na_2CO_3 (3.5 g, 13.06 mmol) in dry THF (15 ml) was added diethylaminosulfur trifluoride (2.25 ml, 17.0 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred for 2 h. Solid Na_2CO_3 (3.5 g) was again added to the reaction mixture and stirred for 4 h at rt. Solids present in the reaction mixture filtered through Buchner funnel. Filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography using 5 % methanol in DCM to obtain title compound as a pale yellow solid. Yield = 2.1 g (66 %). TLC (50% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.17; LCMS: Rt_{H7} = 0.201; $[M + 1]^+$ = 289 and 291; HPLC: Rt_{H9} = 5.171 min. (50 %) and 5.063 (21 %).

l) 5-Chloro-4,6-dideutero-3-trideuteromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [4-(3-fluoromethyl-5-oxo-morpholin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide

A stirred solution of 5-(2-bromo-pyridin-4-yl)-5-fluoromethyl-morpholin-3-one (0.2 g, 0.695 mmol), 5-chloro-4,6-dideutero-3-trideuteromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (Acid 2) (0.135 g, 0.763 mmol) and cesium carbonate (0.678 g, 2.085 mmol) in 1,4-dioxane (5.0 ml) was degassed with argon for 10 min. 4,5-Bis(diphenyl phosphino)-9,9-dimethyl xanthenes (0.041 g, 0.035 mmol) was added to the resultant mixture and degassed again for 10 min. Tris(dibenzylidene-acetone) di palladium(0) (0.032 g, 0.07 mmol) was then added finally and degassed with argon for further 5 min. Reaction mixture was heated to 80 °C for 20 h and cooled to rt. Water was added to the reaction mixture and product was extracted with ethyl acetate by washing with brine followed by drying over anhy. Na_2SO_4. The organic layer was concentrated under reduced pressure to obtain title compound as a sticky solid which was used for the next step without purification. Yield = 0.14 g (52%). TLC (50% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.45; LCMS: Rt_{H8} = 0.868 $[M + 1]^+$ = 384.0; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.7 (s, 1H), 8.51-8.41 (m, H) 7.51-7.46 (d, 1H), 7.34-7.16 (m, 1H), 4.99-4.60 (m, 2H), 4.34-3.79 (m, 4H).

m) 5-Chloro-4,6-dideutero-3-trideuteromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [4-(3-fluoromethyl-5-thioxo-morpholin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide

Lawesson's reagent (0.46 g, 1.135 mmol) was added to a stirred solution of 5-chloro-4,6-dideutero-3-trideuteromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [4-(3-fluoromethyl-5-oxo-morpholin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide (0.14 g, 0.378 mmol) in THF (4.0 ml) and heated to reflux for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to obtain crude product as a sticky solid which was purified by column chromatography using 25% ethyl acetate in hexane as eluent to obtain title compound as a sticky solid. Yield = 0.095 g (65%). TLC (30% ethyl acetate in hexane) R_f = 0.61; LCMS: Rt_{H8} = 1.489 $[M + 1]^+$ = 399.8.

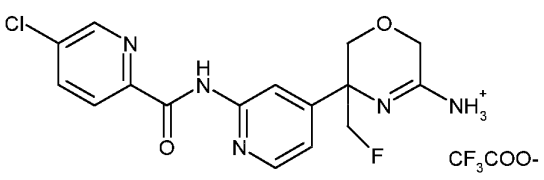
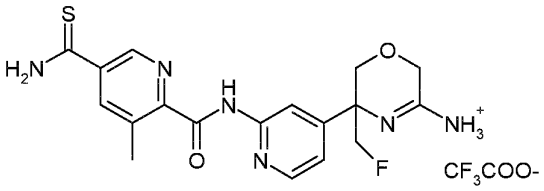
n) 5-{2-[(5-Chloro-4,6-dideutero-3-trideuteromethyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-pyridin-4-yl}-5-fluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl-ammonium acetate

A solution of 5-chloro-4,6-dideutero-3-trideuteromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [4-(3-fluoromethyl-5-thioxo-morpholin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide (0.095 g, 0.238 mmol) in 10% methanolic ammonia (5.0 ml) was stirred in a sealed tube for 16 h at rt. Reaction mixture was concentrated under reduced pressure to obtain semi-solid. Product was purified by preparative HPLC method to obtain title compound as a semi solid. Conditions for preparative HPLC: Column: Agilent Zorbax XDB C18. Mobile phase: A: 10 mm; ammonium acetate; B: ACN, 60 ml; Flow: 20ml/min.; Gradient: 0-30, 2-40, 10-80. Yield = 28 mg (31 %). LCMS: Rt_{H7} = 0.191 $[M + 1]^+$ = 383.1; HPLC: Rt_{H9} 3.208 min (97 %); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.52 (s, 1H), 8.35 (dd, 2H), 7.28 (d, 1H), 6.15 (br. s, 1H), 4.51-4.28 (m, 2H), 4.07-3.94 (m, 3H),), 3.69 (d, 2H), 1.89 (s, 3H); ^{19}F NMR (376.1): δ -218.9.

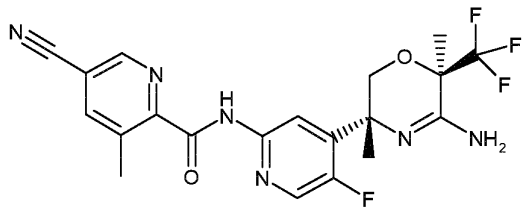
Examples 14 and 15: The compounds listed in Table 6 were prepared by a procedure analogous to those used in Example 13.

Table 6

Example	Compound	^{1}H-NMR (δ; DMSO-d_6)	MS [m/z; $(M+1)^+$]

Example	Compound	^{1}H-NMR (δ; DMSO-d_6)	MS [m/z; $(M+1)^+$]
14	 5-{2-[(5-Chloro-pyridine-2-carbonyl)-amino]-pyridin-4-yl}-5-fluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl-ammonium trifluoro-acetate	10.3 (br. s, 1H), 8.83 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 8.45 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 8.26-8.18 (m, 2H), 7.31 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 6.07 (brs, 2H), 4.51-4.28 (m, 2H), 4.06-3.93 (m, 4H), 3.7-3.67 (m, 2H).	LCMS: Rt_{H7} = 0.112 $[M + 1]^+$ = 363.9
15	 5-Fluoromethyl-5-{2-[(3-methyl-5-thiocarbamoyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-pyridin-4-yl}-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl-ammonium trifluoro-acetate	8.96 (d, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.45 (d, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 5.11-4.99 (m, 2H), 4.72 (s, 3H), 4.27-4.19 (m, 2H), 4.16-4.08 (m, 2H).	LCMS: Rt_{H7} = 0.118; $[M + 1]^+$ = 403.1

Example 16: 5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [4-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide



a) 2-(2-Bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-propan-2-ol

To a solution of 2-bromo-5-fluoro-pyridine (CAS 41404-58-4, 25.0 g, 139 mmol) in THF (300 ml) was added dropwise LDA (100 ml of a 2M soln. in THF/heptane/ethylbenzene, 200 mmol) at -78 °C under a N_2 atmosphere. Stirring was continued for 1 h at -78 °C, then

acetone (20.44 ml, 16.17 g, 278 mmol) was added dropwise and stirring was continued at -78 °C for another 1 h. The reaction mixture was quenched with aq. 1M NH_4Cl soln. and diluted with EtOAc. The phases were separated and the aq. phase was twice reextracted with EtOAc. The combined org. phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, concentrated. Flash chromatography on silica gel (gradient cyclohexane:EtOAc 100:0 to 90:10) followed by crystallization from pentane yielded the title compound as a colourless solid. HPLC Rt_{H4}= 0.81 min; ESIMS: 234, 236 [(M + H)$^+$]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.32 (br s, 1H), 7.71 (d, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.90 (t, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 1H), 1.39 (s, 3H).

b) 2-Bromo-5-fluoro-4-isopropenyl-pyridine

To a solution of 2-(2-bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-propan-2-ol (24.7 g, 106 mmol) and methanesulfonic anhydride (55.1 g, 317 mmol) in DCM (250 ml) was added triethylamine (58.8 ml, 42.7 g, 422 mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 20 h. Another 1 eq. (18 g) of methanesulfonic anhydride and 1.2 eq. (17ml) of triethylamine were added and the reaction mixture was stirred an additional 20 h at rt. The reaction mixture was quenched with 1M aq. Na_2CO_3 sol. and diluted with DCM. The phases were separated and the aq. phase was reextracted twice with DCM. The combined org. phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. Flash chromatography on silica gel (hexane:EtOAc 8:1) yielded the title compound as a clear colourless liquid. HPLC Rt_{H4}= 1.12 min; ESIMS: 216, 218 [(M + H)$^+$]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.20 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 5.48-5.44 (m, 2H), 2.14 (s, 3H).

c) 2-(2-Bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-propane-1,2-diol

To a solution of 2-bromo-5-fluoro-4-isopropenyl-pyridine (17.1 g, 79 mmol) in acetone (50 mL) and H_2O (100 mL) was added N-methylmorpholine oxide (10.51 g, 87 mmol) and OsO_4 (4.97 mL, 4.02 g, 0.396 mmol). The biphasic mixture was stirred at rt for 17 h. The reaction mixture was quenched with sodium hydrosulfite (1.516 g, 8.71 mmol) in H_2O (50 ml) and stirred at rt for 20 min. The reaction mixture was filtered through celite and the celite pad was washed three times with acetone. The combined filtrates were evaporated and the residue was taken up with EtOAc and 1N aq. NaOH soln. The phases were separated and the aq. phase was reextracted with EtOAc. The combined org. phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to yield the title compound as a light purple solid. HPLC Rt_{H4}= 0.60 min; ESIMS: 250, 252 [(M + H)$^+$]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.32 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.89 (t, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.53-3.45 (m, 1H), 1.39 (s, 3H).

d) Methanesulfonic acid 2-(2-bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-2-hydroxy-propyl ester

To a suspension of 2-(2-bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-propane-1,2-diol (17.45 g, 69.8 mmol) and triethylamine (19.45 ml, 14.12 g, 140 mmol) in DCM (350 ml) at 0 °C was added dropwise methanesulfonyl chloride (5.71 ml, 8.39 g, 73.3 mmol) over a period of 10 min. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min, then quenched with 1M aq. $NaHCO_3$ soln.. The phases were separated, the aq. phase was twice reextracted with DCM and the combined org. phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. Flash chromatography on silica gel (gradient heptane: EtOAc 0-5 min 88:12, 5-37.5 min 24:76) yielded the title compound as a clear oil. HPLC Rt_{H4}= 0.76 min; ESIMS: 328, 330 [(M + H)$^+$]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.22 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 4.58-4.47 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.00 (s, 1H), 1.64 (s, 3H).

e) 1-Azido-2-(2-bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-propan-2-ol

To a solution of methanesulfonic acid 2-(2-bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-2-hydroxy-propyl ester (10.36 g, 31.6 mmol) in ethanol (160 ml) was added NaN_3 (5.13 g, 79.0 mmol) and NH_4Cl (8.44 g, 158.0 mmol). The reaction mixture was stirred at 80 °C for 20 h. The reaction mixture was diluted with H_2O and TBME and the phases were separated. The aq. phase was twice reextracted with TBME, the combined org. phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. HPLC Rt_{H4}= 0.89 min; ESIMS: 275, 277 [(M + H)$^+$]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.20 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 1.61 (s, 3H).

f) Methanesulfonic acid 2-azido-1-(2-bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-1-methyl-ethyl ester

At 0 °C, methanesulfonyl chloride (2.04 ml, 3.00 g, 26.20 mmol) was dropwise added to a solution of 1-azido-2-(2-bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-propan-2-ol (6.00 g, 21.81 mmol) and NEt_3 (3.65 ml, 2.65 g, 26.2 mmol) in DCM (200 ml). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h, then for another 1 h at 0 °C to rt. The reaction mixture was quenched with 1M aq. $NaHCO_3$ soln. and diluted with DCM. The phases were separated and the aq. phase was twice reextracted with DCM. The combined org. phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. HPLC purification (Alltech Grom Saphir 65 Si 10 µM column, 250x50 mm, gradient n-heptane:EtOAc 0-1.6 min 85:15, 1.6-16 min 0:100, 16-21.2 min 0:100, flow 100ml/min, detection 254 nm) yielded the title compound as well as recovered starting material that could be reacted again according to the above procedure. HPLC Rt_{H4}= 0.96 min; ESIMS: 353, 355 [(M + H)$^+$]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.28 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

g) 2-Bromo-5-fluoro-4-[2-methyl-1-(2-nitro-benzenesulfonyl)-aziridin-2-yl]-pyridine

A mixture of methanesulfonic acid 2-azido-1-(2-bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-1-methyl-ethyl ester (2.1 g, 6.09 mmol) and PPh_3 (1.597 g, 6.09 mmol) in THF (20 mL) was stirred at rt for 30 min. The reaction mixture was evaporated to dryness, the residue was taken up with TBME and 10% aq. citric acid soln. The aq. phase was reextracted with TBME, the combined org. phases were washed with H_2O. The combined aq. phases were basified using 2N aq. NaOH soln. and three times extracted with TBME. The combined org. phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to yield 2-bromo-5-fluoro-4-(2-methyl-aziridin-2-yl)-pyridine in a mixture with Ph_3PO that was used for the next step without further purification, HPLC Rt_{H4}= 0.96 min; ESIMS: 231, 233 $[(M + H)^+]$.

To a solution of crude 2-bromo-5-fluoro-4-(2-methyl-aziridin-2-yl)-pyridine (3.17 g as a 45% mixture with Ph_3PO, 6.17 mmol) and 2-nitrobenzene-1-sulfonyl chloride (1.368 g, 6.17 mmol) in THF (23.15 mL) and H_2O (7.72 mL) was added N-methylmorpholine and the reaction mixture was stirred at rt for 1.5 h. Alox neutral (2-3 spatula) was added and the reaction mixture was filtered through celite, washed with DCM and the filtrates were diluted with DCM and 1M aq. $NaHCO_3$ soln. The phases were separated and the aq. phase was reextracted twice with DCM. The combined org. phases were dried over Na_2SO_4 and concentrated. Flash chromatography on silica gel (heptane:EtOAc 4:1 to 3:1) followed by recrystallization from EtOAc/hexane yielded the title compound as a colourless solid. HPLC Rt_{H4}= 1.11 min; ESIMS: 416, 418 $[(M + H)^+]$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31-8.30 (m, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.86-7.77 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.09 (s, 3H).

h) (R)-2-[(RS)-2-(2-Bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-2-(2-nitro-benzenesulfonylamino)-propoxy]-3,3,3-trifluoro-2-methyl-propionic acid ethyl ester

To a solution of 2-bromo-5-fluoro-4-[2-methyl-1-(2-nitro-benzenesulfonyl)-aziridin-2-yl]-pyridine (795 mg, 1.91 mmol) and (R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propionic acid ethyl ester (498 mg, 2.67 mmol) in DMF (8 ml, soln. predried over mol. sieves) was added NaH (99 mg of a 60% dispersion in mineral oil, 2.48 mmol) and the reaction mixture was stirred at rt for 3 h. The reaction mixture was quenched with aq. 1N HCl and diluted with H_2O and TBME. The phases were separated and the aq. phase was twice extracted with TBME. The combined org. phases were washed with H_2O, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. Flash chromatography on silica gel (heptane:EtOAc 1:1) yielded the title compound (diastereomer mixture) as a colourless solid. HPLC Rt_{H4}= 1.26 min; ESIMS: 602, 604 $[(M + H)^+]$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.99 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.79-7.61 (m, 4H), 6.94 (m, 1H), 4.45-4.33 (m, 2H), 3.94-3.81 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.61 (m, 3H), 1.40-1.34 (m, 3H).

i) (R)-2-[(RS)-2-(2-Bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-2-(2-nitro-benzenesulfonylamino)-propoxy]-3,3,3-trifluoro-2-methyl-propionamide

A solution of (R)-2-[(RS)-2-(2-Bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-2-(2-nitro-benzenesulfonylamino)-propoxy]-3,3,3-trifluoro-2-methyl-propionic acid ethyl ester (920 mg, 1.527 mmol) in 7N NH_3/MeOH (11 ml) was stirred in a sealed glass vial at 55 °C for 44 h. The reaction mixture was evaporated to dryness to leave a yellow solid that was used for the next step without further purification (diastereomer mixture). Rt_{H4}= 1.03 min; ESIMS: 573, 575 $[(M + H)^+]$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (m, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.80-7.63 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 1.84 (2s, 3H), 1.69 (2s, 3H).

j) N-[(RS)-1-(2-Bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-2-((R)-1-cyano-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-1-methyl-ethyl]-2-nitro-benzenesulfonamide

To a dry solution of (R)-2-[(RS)-2-(2-bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-2-(2-nitro-benzenesulfonyl-amino)-propoxy]-3,3,3-trifluoro-2-methyl-propionamide (860 mg, 1.35 mmol) in DCM (9 ml) was added at rt NEt_3 (0.470 ml, 342 mg, 3.38 mmol). At 0 °C, trifluoroacetic anhydride (0.229 ml, 340 mg, 1.62 ml) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm to rt and to stir for 1.5 h. The reaction mixture was diluted with 1M aq. Na_2CO_3 soln. and DCM. The phases were separated and the aq. phase was twice reextracted with DCM. The combined org. phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to yield the crude title compound as an orange solid that was used in the next step without further purification (diastereomer mixture). Rt_{H4}= 1.19 min; ESIMS: 555, 557 $[(M + H)^+]$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01-7.93 (m, 2H), 7.79-7.63 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 1.85-1.84 (2d, 3H), 1.78-1.76 (2d, 3H).

k) (2R,5R)- and (2R,5S)-5-(2-Bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoro-methyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-ylamine

A mixture of N-[1-(2-bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-2-((R)-1-cyano-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-1-methyl-ethyl]-2-nitro-benzenesulfonamide (585 mg, 1.053 mmol), N-acetylcysteine (344 mg, 2.107 mmol) and K_2CO_3 (291 mg, 2.107 mmol) in EtOH (7 ml) was stirred at 85 °C for 68 h under N_2. The reaction mixture was concentrated to 1/3 of its volume and diluted with cold 10% aq. K_2CO_3 soln. and TBME. The phases were separated and the aq. phase was twice reextracted with TBME. The combined org. phases were washed with 1M aq. $NaHCO_3$ soln. and brine, was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. HPLC

purification (Alltech Grom Saphir 65 Si 10 µM column, 150x30 mm, gradient n-heptane:EtOAc:MeOH 0-1.2 min 68:30:2, 1.2-9 min 0:80:20, 9-12 min 0:65:35, flow: 50 ml/min, detection: 254 nm) separated the (2R,5R)- from the (2R,5S)-diastereomer of the title compound. Rt_{H4}= 0.70 min; ESIMS: 370, 372 [$(M + H)^+$]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):
(2R,5R)- diastereomer δ 8.39 (br s, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.28 (br s, 2H), 3.94 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.41 (s, 3H);

(2R,5S)-diastereomer δ 8.37 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.34 (br s, 2H), 3.91 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

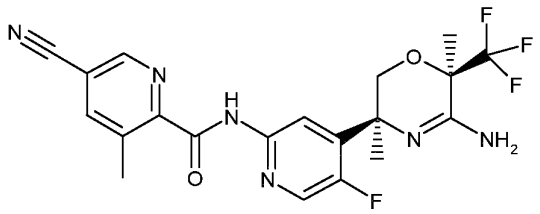
l) 5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [4-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide

A mixture of 5-cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid amide (43.5 mg, 0.270 mmol), (2R,5R)-5-(2-bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]-oxazin-3-ylamine (100.0 mg, 0.270 mmol), Xantphos (14.1 mg, 0.024 mmol) and Cs_2CO_3 (123.0 mg, 0.378 mmol) in dioxane (2.5 ml) was degassed with argon for 5 min, then $Pd_2(dba)_3$ (7.42 mg, 8.11 µmol) was added and the reaction mixture was stirred at 60 °C for 24 h. The reaction mixture was diluted with H_2O and TBME. The phases were separated and the aq. phase was twice reextracted with TBME. The combined org. phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. Prep HPLC (Alltech Grom Saphir 65 Si 10 µM column, 150x30 mm, gradient n-heptane:EtOAc:MeOH 0-1.2 min 68:30:2, 1.2-9 min 0:80:20, 9 -12 min 0:65:35, flow: 50 ml/min, detection: 254 nm) yielded the parent compound as a colourless solid. Rt_{H4}= 0.83 min; ESIMS: 451 [$(M + H)^+$]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.80 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.30 (dd, 1H), 6.24 (br s, 2H), 3.97 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H).

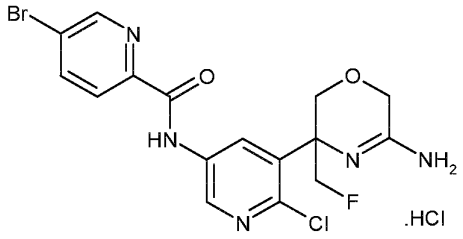
The compound in Table 7 can be prepared by a procedure analogous to that used in Example 16.

Table 7

Example	Compound	^{1}H-NMR (δ; DMSO-d_6)	MS [m/z; $(M+1)^+$]

Example	Compound	^{1}H-NMR (δ; DMSO-d_6)	MS [m/z; $(M+1)^+$]
17	 5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [4-((3S,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	10.75 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.27 (d, 1H), 6.21 (br s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.44 (s, 3H).	UPLCMS: Rt_{H4} = 0.79 [M+1] = 451

Example 18: 5-Bromo-pyridine-2-carboxylic acid [5-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-6-chloro-pyridin-3-yl]-amide hydrochloride



a) 5-Bromo-2-chloro-3-nitromethyl-pyridine

To a solution of 5-bromo-3-bromomethyl-2-chloro-pyridine (4.10 g, 14.37 mmol) in TBME (50.3 ml) in a tin-foil wrapped flask was added silver nitrite (2.65 g, 17.24 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 h. The solid was filtered off, rinsed with TBME and the filtrate was evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane to cyclohexane/EtOAc 3:2) to provide the title compound as pale brown oil.

HPLC: Rt_{H4}= 0.91 min; ESIMS $[M-H]^-$ = 248.9, 251.0; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 8.71 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 5.92 (s, 2H).

b) 2-(5-Bromo-2-chloro-pyridin-3-yl)-2-nitropropane-1,3-diol

To a solution of 5-bromo-2-chloro-3-nitromethyl-pyridine (286 mg, 1.14 mmol) in dioxane (2.3 ml) was added 35% aq. formaldehyde (215 mg, 2.50 mmol), triethylamine (0.079 ml, 0.57 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h, to the mixture was added a mixture of saturated aq. NaCl and 12N HCl (0.05 ml, 0.6 mmol). Then the mixture was extracted with TBME the combined organic layers were washed with saturated aq. NaCl, dried with Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane to cyclohexane/EtOAc 1:1) to provide the title compound as colorless solid. M.p. 162-163 °C. HPLC: Rt_{H4}= 0.69 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 311.0, 313.0; ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 8.64 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 5.60 (t, 2H), 4.34 (dd, 2H), 4.19 (dd, 2H).

c) 2-(5-Bromo-2-chloro-pyridin-3-yl)-2-nitropropane-1,3-diol

To a suspension of zinc dust (2.03 g, 31 mmol) in acetic acid (8.6 ml) was added dropwise within 1 h a solution of 2-(5-bromo-2-chloro-pyridin-3-yl)-2-nitropropane-1,3-diol (1.61 g, 5.17 mmol) in acetic acid (17.3 ml) and DMF (5.2 ml), while maintaining the temperature between 30 and 40 °C (ice cooling), the reaction mixture was stirred at 40 °C for 1.5 h. The mixture was filtered, the residue rinsed with methanol and at 0 °C the filtrate poured on a 1:1 mixture of EtOAc and saturated aq. $NaHCO_3$. The pH was adjusted to 12 by addition of 1N NaOH, the layers separated and the aq. phase extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aq. NaCl, dried with Na_2SO_4 and evaporated to provide the title compound as yellow solid.

HPLC: Rt_{H5}= 0.22 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 281.0, 283.0; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.43 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 4.80 (t, 2H), 3.93 (dd, 2H), 3.67 (dd, 2H), 2.18 (br. s, 2H).

d) *N*-[1-(5-Bromo-2-chloro-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl]-2-chloro-acetamide

To a suspension of 2-(5-bromo-2-chloro-pyridin-3-yl)-2-nitropropane-1,3-diol (904 mg, 3.21 mmol) in DCM (64 ml) was added pyridine (2.6 ml, 32.1 mmol), after cooling to -30 °C a solution of chloro-acetylchloride (1.022 ml, 12.84 mmol) in DCM (32 ml) was added within 10 min., the reaction mixture was stirred at -30 °C for 1.5 h. At -30 °C 1M HCl and DCM was added, the layers were separated, the aq. phase extracted with DCM and the combined organic layers washed with halfsaturated aq. NaHCO3 and halfsaturated aq. NaCl, dried with Na_2SO_4 and evaporated. The obtained per-acetylated product was dissolved in methanol (19.3 ml) and K_2CO_3 powder (222 mg, 1.6 mmol) added, the mixture was stirred at room temperature for 30 min. After addition of 1M HCl and TBME the layers were separated, the aq. layer was extracted with TBME, the combined organic layers were washed with

halfsaturated aq. NaCl, dried with Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc 1:0 to cyclohexane/EtOAc 0:1) to provide the title compound as colorless solid.

HPLC: Rt_{H5}= 0.51 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 356.9, 358.9; ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 8.44 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 5.08 (t, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 2H).

e) 5-(5-Bromo-2-chloro-pyridin-3-yl)-5-hydroxymethyl-morpholin-3-one

To a suspension of *N*-[1-(5-bromo-2-chloro-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl]-2-chloro-acetamide (622 mg, 1.74 mmol) in tert.-butanol (10.2 ml) was added at 0 °C potassium tert.-butoxide (292 mg, 2.61 mmol), the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. Water was added and the tert.-butanol evaporated, the mixture was extracted with EtOAc, the combined organic layers were washed with halfsaturated aq. NaCl, dried with Na_2SO_4 and evaporated to provide the title compound as beige foam.

HPLC: Rt_{H4}= 0.58 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 320.9, 322.9; ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 8.56 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 5.44 (t, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.94 (dd, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.86 (d, 1H).

f) 5-(5-Bromo-2-chloro-pyridin-3-yl)-5-fluoromethyl-morpholin-3-one

To a suspension of 5-(5-bromo-2-chloro-pyridin-3-yl)-5-hydroxymethyl-morpholin-3-one (547 mg, 1.70 mmol) in THF (13.6 ml) was added at 0 °C within 5 min a solution of DAST (1.01 ml, 7.65 mmol) in THF (7.2 ml), the reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h. The mixture was cooled to 0 °C, halfsaturated aq. Na_2CO_3 was added and the mixture was extracted with EtOAc, the combined organic layers were washed with halfsaturated aq. NaCl, dried with Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane to cyclohexane/EtOAc 1:4) to provide the title compound as colorless solid.

HPLC: Rt_{H5}= 0.66 min; ESIMS $[M-H]^-$ = 320.8, 322.8; ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 8.80 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 5.01 - 4.93 (m, 1H), 4.92 - 4.85 (m, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.95 (d, 1H).

g) 5-[5-(Benzhydrylidene-amino)-2-chloro-pyridin-3-yl)-5-fluoromethyl-morpholin-3-one

To a solution of 5-(5-bromo-2-chloro-pyridin-3-yl)-5-fluoromethyl-morpholin-3-one (199 mg, 0.615 mmol), benzophenone imine (86 mg, 0.473) and Cs_2CO_3 (620 mg, 1.89 mmol) in toluene (4.6 ml) and dioxane (4.6 ml) was added $Pd_2(dba)_3$ (22 mg, 0.024 mmol) and Xantphos (41 mg, 0.071 mmol) and the mixture was purged with nitrogen, the reaction mixture was heated to 100 °C for 4 h. After cooling to 0 °C water was added and the mixture

was extracted with EtOAc, the combined organic layers were washed with water, dried with Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane to cyclohexane/EtOAc 1:4) to provide the title compound as yellowish foam.
HPLC: Rt_{H5}= 1.11 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 424.1; ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 8.71 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.36 (d, 4H), 7.16 (d, 2H), 4.87 - 4.70 (m, 2H), 4.28 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.80 (d, 1H).

h) 5-(5-Amino-2-chloro-pyridin-3-yl)-5-fluoromethyl-morpholine-3-thione

To a solution of 5-[5-(benzhydrylidene-amino)-2-chloro-pyridin-3-yl)-5-fluoromethyl-morpholin-3-one (206 mg, 0.467 mmol) in THF (2.4 ml) was added Lawessons's reagent (189 mg, 0.467 mmol), the reaction mixture was heated to reflux for 1 h. The solvent was evaporated and the crude product dissolved in THF (12 ml), 2M HCl (6.3 ml) were added and the mixture stirred at room temperature for 17 h. After cooling to 0 °C aq. 2M K_2CO_3 was added and the basic mixture was extracted with EtOAc, the combined organic layers were washed with halfsaturated aq. NaCl, dried with Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc 1:0 to cyclohexane/EtOAc 0:1) to provide the title compound as beige foam.
HPLC: Rt_{H5}= 0.59 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 276.0; ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 10.99 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.99 (dd, 1H), 4.82 (dd, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 3H), 3.96 (d, 1H).

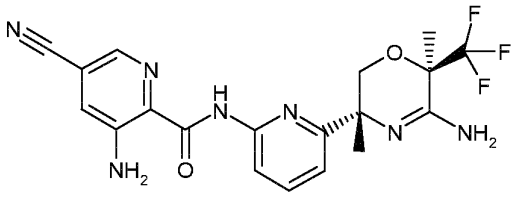
i) 5-Bromo-pyridine-2-carboxylic acid [6-chloro-5-(3-fluoromethyl-5-thioxo-morpholin-3-yl)-pyridin-3-yl]-amide

A solution of 5-(5-amino-2-chloro-pyridin-3-yl)-5-fluoromethyl-morpholine-3-thione (33 mg, 0.12 mmol), 5-bromo-pyridine-2-carboxylic acid (36 mg, 0.18 mmol) and HOAt (29 mg, 0.215 mmol) in DMF (0.4 ml) was cooled to 0 °C and DIPEA (0.042 ml, 0.24 mmol) and EDC (34 mg, 0.18 mmol) were added, the reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min, then allowed to warm to room temperature over night. At 0 °C aq. 1M $KHCO_3$ was added and the mixture extracted with toluene. The combined organic layers were washed with water, dried with Na_2SO_4 and evaporated. The residue was taken up in DCM/MeOH 65/35 from which the product started to crystallize. Filtration, rinsing of the crystallized material with DCM and drying provide the title compound as yellow crystals.
TLC (cyclohexane / EtOAc 1:1) R_f = 0.45; HPLC: Rt_{H5}= 1.08 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 458.9, 461.0.

j) 5-Bromo-pyridine-2-carboxylic acid [5-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-6-chloro-pyridin-3-yl]-amide hydrochloride

To a suspension of 5-bromo-pyridine-2-carboxylic acid [6-chloro-5-(3-fluoromethyl-5-thioxo-morpholin-3-yl)-pyridin-3-yl]-amide (26 mg, 0.057 mmol) in 7M NH_3 in MeOH (0.23 ml) was added at -20 °C, tert.-butylhydroperoxide (0.055 ml, 0.566 mmol) and aq. 25% NH_3 (0.15 ml, 0.99 mmol), the reaction mixture was stirred at room temperature for 80 min, 7M NH_3 in MeOH (0.69 ml) were added and stirring continued for 20 h. At 0 °C halfsaturated aq. $Na_2S_2O_3$ was added and the mixture extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with halfsaturated aq. NaCl, dried with Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by preparative TLC DCM/MeOH 9:1 to yield the desired compound as colorless foam. The product was dissolved in DCM/MeOH, 5 equivalents of 5M HCl in Et_2O were added and the solvents evaporated to provide the title compound as beige solid.
TLC (DCM / MeOH 9:1) R_f = 0.22; HPLC: Rt_{H5}= 0.71 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 442.0, 443.9; ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 11.12 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 6.02 (br. s, 2H), 4.80 - 4.66 (m, 2H), 4.13 - 3.93 (m, 4H).

<u>Example 19:</u> 3-Amino-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide



a) (2R,5R)-5-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-ylamine

To a suspension of (2R,5R)-5-(6-bromo-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-ylamine (6.0 g, 17.04 mmol, Example 8 step h) , Cu_2O (0.122 g, 0.852 mmol), K_2CO_3 (0.471 g, 3.41 mmol) and N,N'-dimethylethylenediamine (0.15 g, 1.704 mmol) were suspended in ethylene glycol (34 ml) were added 53 ml aq. NH_3 (25% w). The flask was sealed and the suspension was stirred to 60 °C for 20 h. A green solution was obtained. It was occasionally necessary to shake the flask to make sure that all insoluble parts went in solution. The mixture was partitioned between water and EtOAc. The aq. phase was extracted with EtOAc, the combined org layers were washed with brine, dried with Na_2SO_4 and evaporated to give 5.11 g of a green resin, which was purified by chromatography on silica gel (DCM/1-4% (EtOH 25%aq NH3 9:1)) to give 2.77 g of the title compound as a colorless foam.

HPLC: Rt_{H2} = 2.480 min; ESIMS: 289 [$(M+H)^+$]; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 7.31 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.89 (br s, 2H), 5.77 (br s, 2H), 3.90 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

b) [(2R,5R)-5-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester

A solution of (2R,5R)-5-(6-amino-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-ylamine (2.77 g, 9.61 mmol), Boc_2O (2.31 g, 10.57 mmol) and DIPEA (2.2 ml, 12.5 mmol) in DCM (28 ml) and THF (2 ml) was stirred for 3 days. The mixture was evaporated and purified by chromatography on silica gel (hexanes/10-20% EtOAc) to give 3.34 g of the title compound as a colorless solid. HPLC: Rt_{H3} = 3.048 min; ESIMS: 389 [$(M+H)^+$]; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 10.88 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.01 (br s, 2H), 4.16 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

c) ((2R,5R)-5-{6-[(3-Amino-5-cyano-pyridine-2-carbonyl)-amino]-pyridin-2-yl}-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester

A mixture of [(2R,5R)-5-(6-amino-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester (80 mg, 0.206 mmol), 3-amino-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid (40.3 mg, 0.247 mmol, Acid-4, HOAt (50.5 mg, 0.371 mmol) in DMF (1 ml) and EDC.HCl (59.2 mg, 0,309 mmol) was stirred overnight. The reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with aq. $NaHCO_3$ and brine, and dried with $MgSO_4.H_2O$. The title compound was obtained after chromatography on silica gel (toluene/1-3% EtOAc) to give 71 mg of the title compound as a pale yellow solid slightly contaminated with some starting material. HPLC: Rt_{H1} = 3.608 min; ESIMS: 534 [$(M+H)^+$]; ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 10.92 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.33 (br, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.60 (s, 9H), 1.59 (s, 3H).

d) 3-Amino-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide

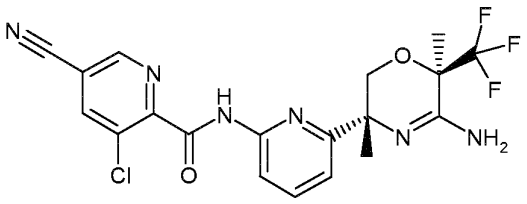
To a solution of ((2R,5R)-5-{6-[(3-amino-5-cyano-pyridine-2-carbonyl)-amino]-pyridin-2-yl}-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (71 mg, 0.133 mmol) in DCM (3 ml) was added TFA (1 ml). After stirring for 1.5 h the mixture was poured onto 10% aq. Na_2CO_3 and extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried with K_2CO_3, filtered and evaporated. The title compound (46 mg)

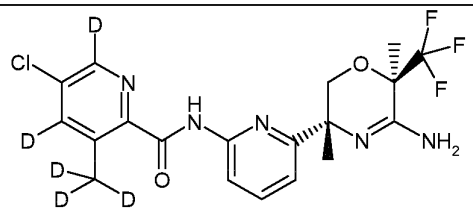
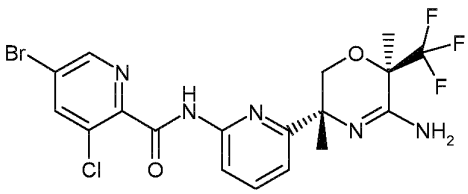
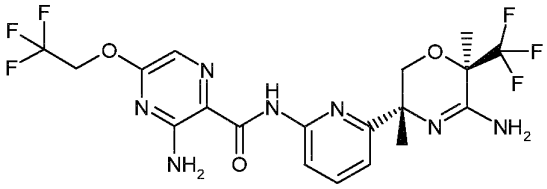
was obtained after chromatography on silica gel (hexanes/15-25% (EtOAc/EtOH 9:1)) as a yellow solid. HPLC: Rt_{H3} = 3.027 min; ESIMS: 434 [$(M+H)^+$]; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 10.23 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.36 – 7.27 (m, broad, 3H), 6.12 – 6.00, (s, broad, 2H), 3.94 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

Examples 20 to 23: The compounds listed in Table 8 can be prepared by a procedure analogous to that used in Example 19.

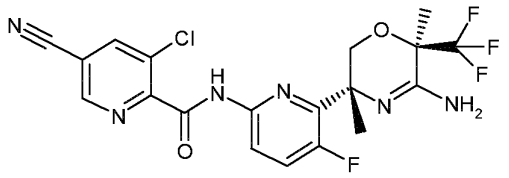
Hydrochloride salts were obtained from solutions of the corresponding free base by addition of hydrochloric acid in dioxane or hydrochloric acid in diethylether and evaporation of the solvents.

Table 8

Example	Compound	^{1}H-NMR	MS [m/z; $(M+1)^+$]
20	 3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide	(δ; DMSO-d_6): 11.04 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.02 (br s, 2H), 3.92 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)	UPLCMS: Rt_{H4} = 0.78 [M+1] = 453

Example	Compound	^{1}H-NMR	MS [m/z; $(M+1)^+$]
21	 5-Chloro-4,6-dideuterio-3-trideuteriomethyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide	(δ; DMSO-d_6; 600 MHz): 10.41 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.10 – 5.98, (s, broad, 2H), 3.94 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H3} = 3.367 [M+1] = 447, 449
22	 5-Bromo-3-chloro-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide	(δ; DMSO-d_6; 600 MHz): 10.86 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.10 – 6.01, (s, broad, 2H), 3.94 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H3} = 3.180 [M+1] = 506, 508, 510
23	 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide	(δ; DMSO-d_6; 600 MHz): 9.88 (s, 1H), 8.05 – 7.72 (s, broad, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.08 – 6.01, (s, broad, 2H), 5.03 (q, 2H), 3.92 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H3} = 3.343 [M+1] = 508

Example 24: 3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R, 6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide



a) (2R, 5R)-5-(6-Amino-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl amine and (2R, 5S)-5-(6-Amino-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl amine

A glass/stainless steel autoclave was purged with nitrogen and then a mixture of (2R,5S)-5-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-ylamine and (2R,5R)-5-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-ylamine (13.3 g, 35.9 mmol, ca. 1:3 mixture, Example 11 (step k) or see alternative procedure below), Cu_2O (1.271 g, 8.88 mmol) and ammonia (150 ml, 25%, aq., 1078 mmol, 30 equivalents) in ethylene glycol (215 ml) was added. The autoclave was closed and the suspension heated up to 60 °C and the solution was stirred for about 48 hours (max. Pressure 0.9 bar, inside temperature 58-60 °C). The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and water. The organic phase was washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The dark green crude product (13.64 g, containing some ethylen glycol, quantitative yield) was used in the next step without further purification.

LCMS: Rt_{H4} = 0.62 min (23%, ES+ 307) and Rt_{H4} = 0.65 min (74%, ES+ 307)

b) [(2R, 5R)-5-(6-Amino-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl] –carbamic acid tert-butyl ester and [(2R, 5S)-5-(6-Amino-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl] –carbamic acid tert-butyl ester

A solution of (2R, 5R)-5-(6-amino-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl amine and (2R, 5S)-5-(6-Amino-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl amine (10.99 g, 35.9 mmol, ca. 3:1 mixture), Boc_2O (7.05 g, 32.3 mmol) and Hünig's base (7.52 ml, 43.1 mmol) in dichloromethane (120 ml) was stirred at 0 °C for 4 hours and then at rt over night. The reaction mixture was evaporated and the residue was diluted with ethyl acetate. Crushed ice was added and the mixture was washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude product (14.23 g) was triturated with toluene / cyclo-

hexane /ethyl acetate 4:4:2, cooled and filtered. 5.14 g colorless solid. The filtrate was evaporated and the resulting mixture was filtered over silica (TBME) to give the 2 isomers as an 8:2 mixture (6.31 g). The colorless solid (5.14 g) was dissolved in dichloromethane and chromatographed over silicagel (toluene/cyclohexane/ethyl acetate 4:4:2) to afford the two isomers.

[(2R, 5R)-5-(6-Amino-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester: 1.38 g, TLC R_f=0.16 (toluene:cyclohexane :ethyl acetate 4:4:2), [α] -86.4°, c=0.975 (19.5 mg in 2 ml $CHCl_3$), LC/MS Rt_{H4}=1.17 min (100%, ES+ 407/408), HPLC chiral (CHIRACEL oj-h, heptane/ethanol/methanol 80:10:10 + 0.1 % dea) Rt=3.937 min (99.16%),% ee 98.3%. ^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3): 11.50 (s, 1H, NH), 7.24 (t, 1H), 6.47 (br. d, 1H), 4.55 – 4.40 (br. s, 2H, NH2), 4.35 (d, 1H, AB), 4.10 (d, 1H, AB-system), 1.71 (s, 3H, CH3), 1.69 (s, 3H, CH3), 1.55 (s, 9H).

[(2R, 5S)-5-(6-Amino-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester: 1.12 g, TLC R_f=0.19 (toluene:cyclohexane :ethyl acetate 4:4:2), [α] +72.9°, c=1.01 (20.2 mg in 2 ml $CHCl_3$), LC/MS Rt_{H4}=1.16 min (100%, ES+ 407/408), HPLC chiral (CHIRACEL oj-h, heptane/ethanol/methanol 80:10:10 + 0.1 % dea) Rt=5.36 min (99.44%),% ee 98.9%. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11.65 (s, 1H, NH), 7.23 (t, 1H), 6.47 (br. d, 1H), 4.55 – 4.40 (br. s, 2H, NH2), 4.35 (dd, 1H, AB), 4.24(d, 1H, AB-system), 1.78 (s, 3H, CH3), 1.70 (s, 3H, CH3), 1.58 (s, 9H).

Mixed fractions (2.53 g) and recovered material from the filtrate (6.31 g) were purified separately affording additional 4.13 g of [(2R, 5R)-5-(6-amino-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester and 1.07 g of [(2R, 5S)-5-(6-amino-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester.

c) ((2R, 5R)-5-{6-[3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-fluoro-pyridin-2-yl}-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester

A mixture of [(2R, 5R)-5-(6-amino-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester (406 mg, 0.999 mmol), 3-chloro-5-cyanopicolinic acid (201 mg, 1.099 mmol), HOAt (245 mg, 1.798 mmol) and EDC hydrochloride (287 mg, 1.499 mmol) was stirred in DMF (10.2 ml) at rt for 44 hours. The reaction mixture was diluted with toluene and washed with sat. aq. sodium bicarbonate solution, water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude

product (595 mg) was chromatographed over silicagel (toluene: ethyl acetate 9:1) to yield the title compound: 455 mg (76% yield).

TLC (silica, toluene:ethyl acetate 9:1) R_f=0.28; ESIMS $[M+H]^+$ 571, 573;

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11.7 (s, 1H, NH), 10.33 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.45 (br. d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.60 (br. t, 1H), 4.40 (d, 1H, AB), 4.20 (d, 1H, AB), 1.75 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.62 (s, 9H).

d) 3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide

A mixture of ((2R, 5R)-5-{6-[3-chloro-5-cyano-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-fluoro-pyridin-2-yl}-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (450 mg, 0.788 mmol) and TFA (0.90 ml, 11.68 mmol) in dichloromethane (9 ml) was stirred at rt for 5 hours. The solvent was evaporated and the residue diluted with ethyl acetate and aq. ammonia. Ice was added and the organic phase was washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. Colorless solid: 360 mg (96% yield).

LC-MS: Rt_{H4}= 0.79 min (99 %, ESI+ 471, 473);

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 10.2 (br. s, 1H, NH), 8.85 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 4.32 (d, 1H, AB), 3.93 (d, 1H, AB), 1.64 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).

<u>Alternative stereoselective procedure for the preparation of (2R,5R)-5-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-ylamine</u>

a) 2-Bromo-5-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridine

A solution of diisopropylamine (25.3 g, 250 mmol) in 370 ml THF was cooled with a dry-ice acetone bath at -75 °C. BuLi (100 ml, 250 mmol, 2.5 M in hexanes) was added dropwise while maintaining the temperature below -50 °C. After the temperature of the mixture had reached -75 °C again, a solution of 2-bromo-5-fluoropyridine (36.7 g, 208 mmol) in 45 ml THF was added dropwise. The mixture was stirred for 1 h at -75 °C. Triethylchlorosilane (39.2 g, 260 mmol) was added quickly. The temperature stayed below -50 °C. The cooling bath was removed and the reaction mixture was allowed to warm to -15 °C, poured onto aq. NH_4Cl (10%). TBME was added and the layers were separated. The organic layer was washed with brine, dried with $MgSO_4.H_2O$, filtered and evaporated to give a brown liquid which was distilled at 0.5 mm Hg to yield the title compound as a slightly yellow liquid (b.p.

105-111 °C). HPLC: Rt_{H11} = 2.284 min; ESIMS: 290, 292 [$(M+H)^+$, 1Br]; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.14 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 1.00-0.82 (m, 15H).

b) 1-(6-Bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-ethanone

A solution of diisopropylamine (25.4 g, 250 mmol) in 500 ml THF was cooled to -75 °C. BuLi (100 ml, 250 mmol, 2.5 M in hexanes) was added dropwise while maintaining the temperature below -50 °C. After the reaction temperature had reached -75 °C again, a solution of 2-bromo-5-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridine (56.04 g, 193 mmol) in 60 ml THF was added dropwise. The mixture was stirred in a dry ice bath for 70 minutes. N,N-dimethylacetamide (21.87 g, 250 mmol) was added quickly, the reaction temperature rose to -57 °C. The reaction mixture was stirred in a dry ice bath for 15 min and then allowed to warm to -40 °C. It was poured on a mixture of 2M aq. HCl (250 ml, 500 mmol), 250 ml water and 100 ml brine. The mixture was extracted with TBME, washed with brine, dried over $MgSO_4.H_2O$, filtered and evaporated to give a yellow oil which was purified on a silica gel column by eluting with hexane/0-5% TBME to yield 58.5 g of the title compound as a yellow liquid. TLC (Hex/TBME 99/1): R_f = 0.25; HPLC: Rt_{H11} = 1.921 min; ESIMS: 332, 334 [$(M+H)^+$, 1Br]; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.57 (d, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.00-0.84 (m, 15H).

c) (S)-2-(6-Bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-2-trimethylsilanyloxy-propionitrile

At first, the catalyst solution was prepared by dissolving water (54 mg, 3.00 mmol) in 100 ml dry DCM ($\leqq$0.001% water). This wet DCM (44 ml, 1.32 mmol water content) was added to a well stirred solution of titanium(IV) butoxide (500 mg, 1.47 mmol) in 20 ml dry DCM. The resulting clear solution was refluxed for 1 h. This solution was then cooled to rt and 2,4-di-tert-butyl-6-{[(E)-(S)-1-hydroxymethyl-2-methyl-propylimino]-methyl}-phenol [CAS 155052-31-6] (469 mg, 1.47 mmol) was added. The resulting yellow solution was stirred at rt for 1 h. This catalyst solution (0.023 M, 46.6 ml, 1.07 mmol) was added to a solution of 1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-ethanone (35.53 g, 107 mmol) and trimethylsilyl cyanide (12.73 g, 128 mmol) in 223 ml dry DCM. The mixture was stirred for 2 days and evaporated to give 47 g of the crude title compound as an orange oil. HPLC: Rt_{H12} = 2.773 min; ESIMS: 431, 433 [$(M+H)^+$, 1Br]; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.46 (d, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.00 (t, 9H), 1.03-0.87 (m, 15H), 0.20 (s, 9H).

d) (R)-1-Amino-2-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-propan-2-ol hydrochloride

Borane dimethyl sulfide complex (16.55 g, 218 mmol) was added to a solution of crude (S)-2-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-2-trimethylsilanyloxy-propionitrile (47 g, 109 mmol) in 470 ml THF. The mixture was refluxed for 2 h. The heating bath was removed and the reaction mixture was quenched by careful and dropwise addition of MeOH. After the evolution of gas had ceased, aq. 6M HCl (23.6 ml, 142 mmol) was added slowly. The resulting solution was evaporated and the residue was dissolved in MeOH and evaporated (twice) to yield 44.5 g of a yellow foam, pure enough for further reactions. HPLC: Rt_{H1} = 2.617 min; ESIMS: 363, 365 [$(M+H)^+$, 1Br]; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.93 (s, br, 3H), 7.53 (d, 1H), 6.11 (s, br, 1H), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.99-0.81 (m, 15H).

e) (R)-N-(2-(6-bromo-3-fluoro-4-(triethylsilyl)pyridin-2-yl)-2-hydroxypropyl)-4-nitrobenzenesulfonamide

To a solution of crude (R)-1-amino-2-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-propan-2-ol hydrochloride (43.5 g, 109 mmol) in 335 ml THF was added a solution of $NaHCO_3$ (21.02 g, 250 mmol) in 500 ml water. The mixture was cooled to 0-5 °C and a solution of 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (26.5 g, 120 mmol) in 100 ml THF was added in a dropwise. The resulting emulsion was stirred overnight while allowing the temperature to reach rt. The mixture was extracted with TBME. The organic layer was dried with $MgSO_4.H_2O$, filtered and evaporated to give an orange resin which was purified on a silca gel column by eluting with Hexanes/10-20% EtOAc to yield 37.56 g of the title compound as a yellow resin. TLC (Hex/EtOAc 3/1) R_f = 0.34; HPLC: Rt_{H11} = 1.678 min; ESIMS: 548, 550 [$(M+H)^+$, 1Br]; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.40 (d, 2H), 8.06 (t, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.23 (d, 2H), 1.44 (s, 3H) 0.97-0.81 (m, 15H); Chiral HPLC (Chiralpak AD-H 1213, UV 210 nm): 90% ee.

f) 6-Bromo-3-fluoro-2-[(S)-2-methyl-1-(4-nitro-benzenesulfonyl)-aziridin-2-yl]-4-triethylsilanyl-pyridine

A solution of triphenylphosphine (21.55 g, 82 mmol) and (R)-N-(2-(6-bromo-3-fluoro-4-(triethylsilyl)pyridin-2-yl)-2-hydroxypropyl)-4-nitrobenzenesulfonamide (37.56 g, 69 mmol) in 510 ml THF was cooled to 4 °C. A solution of diethyl azodicarboxylate in toluene (40% by weight, 38.8 g, 89 mmol) was added in a dropwise while maintaining the temperature below 10 °C. The cooling bath was removed and the rm was stirred at rt for 1 h. The reaction mixture was diluted with approx. 1000 ml toluene and THF was removed by evaporation at the rotavap. The resulting toluene solution of crude product was pre-purified on a silca gel

column by eluting with hexanes/5-17% EtOAc. Purest fractions were combined, evaporated and crystallized from TBME/hexane to yield 29.2 g of the title compound as white crystals. HPLC: Rt_{H11} = 2.546 min; ESIMS: 530, 532 [$(M+H)^+$, 1Br]; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.40 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.01 (s, 3H) 1.03 – 0.83 (m, 15H); α[D] -35.7° (c = 0.97, DCM).

g) 6-Bromo-3-fluoro-2-[(S)-2-methyl-1-(4-nitro-benzenesulfonyl)-aziridin-2-yl]-pyridine

Potassium fluoride (1.1 g, 18.85 mmol) was added to a solution of 6-bromo-3-fluoro-2-[(S)-2-methyl-1-(4-nitro-benzenesulfonyl)-aziridin-2-yl]-4-triethylsilanyl-pyridine (5 g, 9.43 mmol) and AcOH (1.13 g, 9.43 mmol) in 25 ml THF. DMF (35 ml) was added and the suspension was stirred for 1 h at rt. The reaction mixture was poured onto a mixture of sat. aq. $NaHCO_3$ and TBME. The layers were separated and washed with brine and TBME. The combined organic layers were dried over $MgSO_4.H_2O$, filtered and evaporated to give a yellow oil which was crystallized from TBME/hexane to yield 3.45 g of the title compound as white crystals. HPLC: Rt_{H13} = 2.612 min; ESIMS: 416, 418 [$(M+H)^+$, 1Br]; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.41 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.04 (s, 3H); α[D] -35.7° (c = 0.89, DCM).

h) (R)-2-[(R)-2-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2-(4-nitro-benzenesulfonylamino)-propoxy]-3,3,3-trifluoro-2-methyl-propionic acid ethyl ester

A solution of (R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propionic acid ethyl ester (11.93 g, 64.1 mmol) in DMF (158 ml) was evacuated/flushed with nitrogen twice. A solution of KOtBu (6.21 g, 55.5 mmol) in DMF (17 ml) was added in a dropwise while maintaining a reaction temperature of ca 25 °C using cooling with a water bath. After 15 min solid 6-bromo-3-fluoro-2-[(S)-2-methyl-1-(4-nitro-benzenesulfonyl)-aziridin-2-yl]-pyridine (17.78 g, 42.7 mmol) was added and stirring was continued for 3 h. The reaction mixture was poured onto a mixture of 1M HCl (56 ml), brine and TBME. The layers were separated, washed with brine and TBME. The combined organic layers were dried over $MgSO_4.H_2O$, filtered and evaporated. The crude reaction product was purified via chromatography on silica gel (hexanes/25-33% TBME) to yield 16.93 g of the title compound as a yellow resin that was contaminated with an isomeric side-product (ratio 70:30 by ^{1}H-NMR).

HPLC: Rt_{H13} = 2.380 min; ESIMS: 602, 604 [$(M+H)^+$, 1Br]; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.32 (d, 2H), 8.07 (d, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.39 – 4.30 (m, 2H), 3.95 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.40-1.34 (m, 3H) + isomeric side-product.

i) (R)-2-[(R)-2-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2-(4-nitro-benzenesulfonylamino)-propoxy]-3,3,3-trifluoro-2-methyl-propionamide

A solution of (R)-2-[(R)-2-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2-(4-nitro-benzenesulfonylamino)-propoxy]-3,3,3-trifluoro-2-methyl-propionic acid ethyl ester (16.93 g, 28.1 mmol) in a NH_3/MeOH (7M, 482 ml) was stirred at 50 °C in a sealed vessel for 26 h. The reaction mixture was evaporated and the residue was crystallized from DCM to yield 9.11 g of the title compound as colorless crystals.

HPLC: Rt_{H13} = 2.422 min; ESIMS: 573, 575 [$(M+H)^+$, 1Br]; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.33 (d, 2H), 8.06 (d, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.17 (s, br, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.57 (s, br, 1H), 4.15 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

j) N-[(R)-1-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2-((R)-1-cyano-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-1-methyl-ethyl]-4-nitro-benzenesulfonamide

A suspension of (R)-2-[(R)-2-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2-(4-nitro-benzenesulfonylamino)-propoxy]-3,3,3-trifluoro-2-methyl-propionamide (8.43 g, 14.70 mmol) and triethylamine (5.12 ml, 36.8 mmol) in 85 ml DCM was cooled to 0-5 °C. Trifluoroacetic anhydride (2.49 ml, 17.64 mmol) was added dropwise over 30 min. Additional triethylamine (1.54 ml, 11.07 mmol) and trifluoroacetic anhydride (0.75 ml, 5.29 mmol) were added to complete the reaction. The reaction mixture was quenched by addition of 14 ml aqueous ammonia (25%) and 14 ml water. The emulsion was stirred for 15 min, more water and DCM were added and the layers were separated. The organic layer was dried with $MgSO_4$ H_2O, filtered and evaporated. Purification by column chromatography on a silica gel (hexanes/10-25% EtOAc) gave 8.09 g of the title compound as a yellow resin.

HPLC: Rt_{H13} = 3.120 min; ESIMS: 555, 557 [$(M+H)^+$, 1Br]; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.35 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.39 (d 1H), 4.22 (d, 1H), 1.68 (s, 6H).

k) (2R,5R)-5-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-ylamine

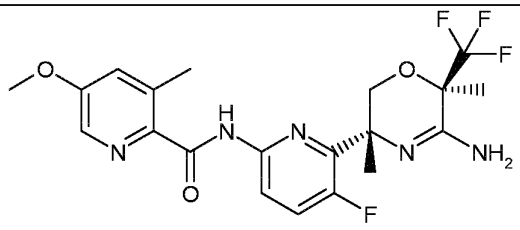
A solution of N-[(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2-((R)-1-cyano-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-1-methyl-ethyl]-4-nitro-benzenesulfonamide (9.18 g, 16.53 mmol) and N-acetylcysteine (5.40 g, 33.10 mmol) in 92 ml ethanol was evacuated and flushed with nitrogen. K_2CO_3 (4.57 g, 33.1 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 3 days. The reaction mixture was concentrated in vacuo to about 1/4 of the original volume and partitioned between water and TBME. The organic layer was washed with 10% aq. K_2CO_3

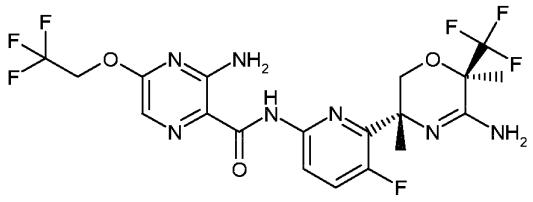
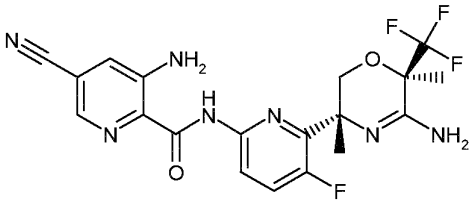
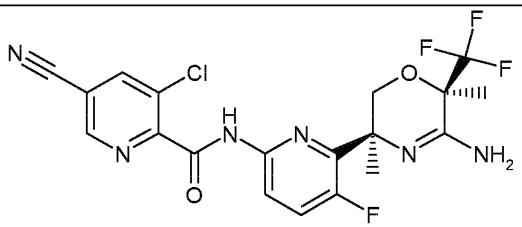
solution, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to give a yellow oil. Column chromatography on silica (hexanes/14-50% (EtOAc:MeOH 95:5)) gave 4.55 g of the title compound as an off-white solid.

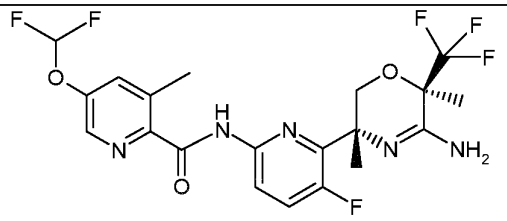
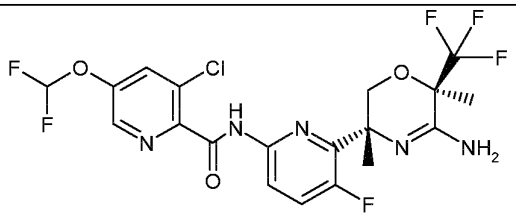
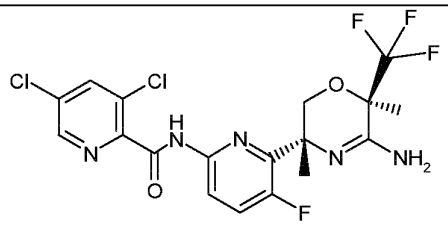
HPLC: Rt_{H3} = 2.741 min; ESIMS: 370, 372 [$(M+H)^+$, 1Br]; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.71 – 7.62 (m, 2H), 5.97 (s, br, 2H), 4.02 (d 1H), 3.70 (d, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 3H).

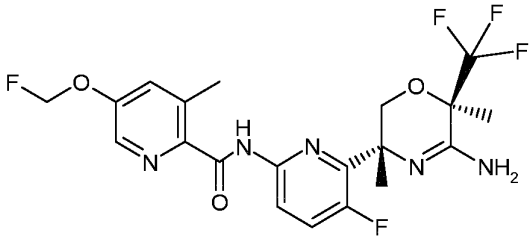
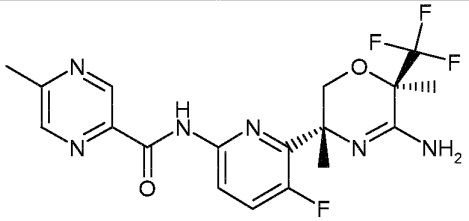
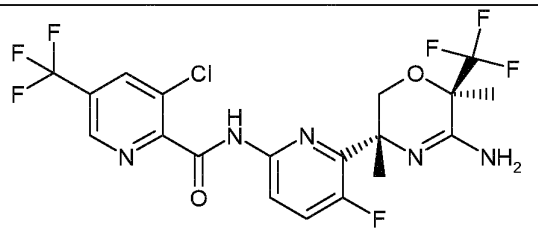
Examples 25 to 34: The compounds in Table 9 were prepared by similar procedures as for Example 11 or Example 24; Example 28 required intermediate [(2R, 5S)-5-(6-Amino-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,5-dimethyl-2-trifluoro-methyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester from Example 24 (step b, second isomer).

Table 9

Example	Compound	^{1}H-NMR	MS [m/z; $(M+1)^+$]
25	 5-Methoxy-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide	(δ; DMSO-d_6, 600 MHz): 10.40 (br. s, 1H, NH), 8.28 (d, 1H), 8.18 (br. d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.00 (br. s, 2H, NH_2), 4.11 (d, 1H, AB), 3.91 (s, 3H), 3.75 (d, 1H, AB), 2.70 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H4} = 0.88; $[M + 1]^+$ = 456.4

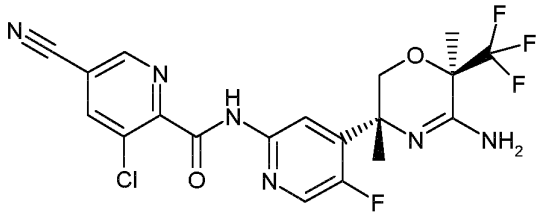
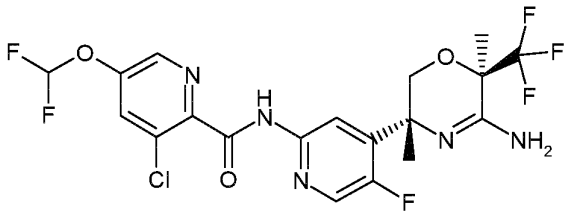
Example	Compound	^{1}H-NMR	MS [m/z; $(M+1)^+$]
26	 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide	(δ; DMSO-d_6 + 1 drop TFA, 600 MHz): 10.10 (br. s, 1H, NH), 9.68 (s, 1H, NH-amidine), 9.50 (s, 1H, NH-amidine), 8.26 (dd, 1H), 8.20-7.70 (broad, 2H, NH_2-pyrazine), 7.92 (t, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.02 (q, 2H), 4.40 (d, 1H, AB), 4.25 (d, 1H, AB), 1.70 (s, 3H), 1.68 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H4} = 0.93; $[M + 1]^+$ = 526.3
27	 3-Amino-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide	(δ; DMSO-d_6, 600 MHz): 10.30 (br. s, 1H, NH), 8.23 (d, 1H), 8.12 (br. d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.31 (br. s, 2H, NH_2 -pyridine), 5.95 (br. s, 2H, NH_2-amidine), 4.11 (d, 1H, AB), 3.72 (d, 1H, AB), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H4} = 0.86; $[M + 1]^+$ = 452.1
28	 3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3S,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide	(δ; DMSO-d_6, 600 MHz): 11.10 (s, 1H, NH), 9.10 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.10 (br. d, 1H), 7.72 (br. t, 1H), 5.90 (br. s, 2H, NH_2 -amidine), 4.20 (br. s, 1H, AB), 3.70 (br. s, 1H, AB), 1.60 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H4} = 0.77; $[M + 1]^+$ = 471.1

Example	Compound	^{1}H-NMR	MS [m/z; $(M+1)^+$]
29	 5-Difluoromethoxy-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide	(δ; DMSO-d_6, 600 MHz): 10.45 (br. s, 1H, NH), 8.44 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 5.90 (br. s, 2H, NH_2), 4.11 (d, 1H, AB), 3.72 (d, 1H, AB), 2.68 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H4} = 0.90; $[M + 1]^+$ = 492.3
30	 3-Chloro-5-difluoromethoxy-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide	(δ; DMSO-d_6, 600 MHz): 10.90 (br. s, 1H, NH), 8.59 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.49 (t, 1H), 5.88 (br. s, 2H, NH_2), 4.11 (d, 1H, AB), 3.72 (d, 1H, AB), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H4} = 0.85; $[M + 1]^+$ = 512.2
31	 3,5-Dichloro-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide	(δ; DMSO-d_6, 400 MHz): 10.92 (br. s, 1H, NH), 8.73 (br. s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 5.88 (br. s, 2H, NH2), 4.11 (d, 1H, AB), 3.72 (d, 1H, AB), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H4} = 0.86 ; [M + 1]+ = 480, 482, 484

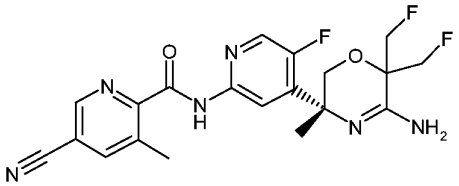
Example	Compound	^{1}H-NMR	MS [m/z; $(M+1)^+$]
32	 5-Fluoromethoxy-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide	(δ; DMSO-d_6, 400 MHz): 10.42 (br. s, 1H, NH), 8.43 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 6.04 (d, 2H, CH_2F), 5.91 (br. s, 2H, NH2), 4.13 (d, 1H, AB), 3.74 (d, 1H, AB), 2.70 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H4} =0.87; [M + 1]+ = 474
33	 5-Methyl-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide	(δ; DMSO-d_6, 400 MHz): 10.19 (br. s, 1H, NH), 9.22 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 5.92 (br. s, 2H, NH2), 4.15 (d, 1H, AB), 3.76 (d, 1H, AB), 2.66 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H4} =0.78; [M + 1]+ = 427
34	 3-Chloro-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide	(δ; DMSO-d_6, 400 MHz): 11.15 (br. s, 1H, NH), 9.06 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 5.88 (br. s, 2H, NH2), 4.13 (d, 1H, AB), 3.73 (d, 1H, AB), 1.52 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H4} =0.93; [M + 1]+ = 514, 516

Examples 35 to 36: The compounds in Table 10 can be prepared by a procedure analogous to that used in Example 16.

Table 10

Example	Compound	^{1}H-NMR (δ; DMSO-d_6)	MS [m/z; $(M+1)^+$]
35	 3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [4-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	11.23 (br s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.33-8.30 (m, 2H), 6.23 (br s, 2H), 3.97 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)	UPLCMS: Rt_{H4} = 0.78 [M+1] = 471.2
36	 3-Chloro-5-difluoromethoxy-pyridine-2-carboxylic acid [4-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	10.95 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.37-8.25 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 6.23 (br s, 2H), 3.97 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)	UPLCMS: Rt_{H4} = 0.89 [M+1] = 512.2

Example 37: 5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [4-((R)-5-amino-6,6-bis-fluoromethyl-3-methyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide



a) 2-[2-(2-Bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-2-(2-nitro-benzenesulfonylamino)-propoxy]-3-fluoro-2-fluoromethyl-propionic acid ethyl ester

A solution of 3-fluoro-2-fluoromethyl-2-hydroxy-propionic acid ethyl ester (see Intermediates Hydroxyester 1, 0.606 g, 3.60 mmol) in DMF (7 ml) was predried over activated 4 Å molecular sieves, then a suspension of NaH (0.135 g of a 60% dispersion in mineral oil, 3.36 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at rt for 10 min. A solution of 2-bromo-5-fluoro-4-[2-methyl-1-(2-nitro-benzenesulfonyl)-aziridin-2-yl]-pyridine (see Example 16, step g, 1.0 g, 2.403 mmol) in DMF (7 ml, soln. predried over activated 4 Å molecular sieves) was slowly added. The reaction mixture was stirred at rt for 3.5 h, then quenched with aq. 1N HCl soln. and diluted with H_2O and TBME. The phases were separated and the aq. layer was twice reextracted with TBME. The combined organic layers were washed with H_2O, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The resulting crude title compound was purified by NP-HPLC (Alltech Grom Saphir65 Si 10 µm column, 250x50mm, gradient n-heptane:EtOAc 75:25 to 0:100).

HPLC: Rt_{H4}= 1.18 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 584, 586 (1Br);

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.76 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.88-7.75 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 4.85-4.46 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 4.04 (d, 1H), 3.83 (d, 1H),1.62 (s, 3H), 1.21 (t, 3H).

b) 2-[2-(2-Bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-2-(2-nitro-benzenesulfonylamino)-propoxy]-3-fluoro-2-fluoromethyl-propionamide

A solution of 2-[2-(2-bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-2-(2-nitro-benzenesulfonylamino)-propoxy]-3-fluoro-2-fluoromethyl-propionic acid ethyl ester (970 mg, 1.660 mmol) amd 7M NH_3 in MeOH (10 ml) was stirred in a in a sealed glass vial at 55 °C for 20 h. Another 3 ml of 7N NH_3/MeOH were added and stirring was continued for 16 h at 55 °C. The reaction mixture was concentrated and yielded the title compound as a yellow solid that was used in the next step without further purification.

HPLC: Rt_{H4}= 0.95 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 555, 557 (1Br);

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.01 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.85-7.58 (m, 5H), 4.73-4.51 (m, 4H), 3.96 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 1.58 (s, 3H).

c) N-[1-(2-Bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-2-(cyano-bis-fluoromethyl-methoxy)-1-methyl-ethyl]-2-nitro-benzenesulfonamide

To a solution of 2-[2-(2-bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-2-(2-nitro-benzenesulfonylamino) propoxy]-3-fluoro-2-fluoromethyl-propionic acid ethyl ester (900 mg, 1.621 mmol) in DCM (11 ml) was added NEt_3 (0.565 ml, 410 mg, 4.050 mmol). The reaction mixture was cooled to 0 °C, then TFA anhydride (0.275 ml, 408 mg, 1.945 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm to rt and to stir for 18 h. In order to obtain complete conversion, the reaction mixture was cooled again to 0 °C and more TFA anhydride (0.450 ml, 670 mg, 3.190 mmol) followed by NEt_3 (0.230 ml, 168 mg, 1.659 mmol) was added and the reaction mixture was allowed to warm to rt and to stir for another 30 min.

The reaction mixture was diluted with sat. aq. Na_2CO_3 soln. and DCM. The phases were separated and the aq. phase was twice reextracted with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The resulting crude title compound was purified by NP-HPLC (Alltech Grom Saphir65 Si 10 µm column, 150x30mm, gradient n-heptane:EtOAc 85:15 to 0:100).

HPLC: Rt_{H4}= 1.09 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 537, 339 (1Br);

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.02 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.87-7.75 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 4.95-4.48 (m, 4H), 4.14-4.02 (m, 2H), 1.60 (s, 3H).

d) 5-(2-Bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-2,2-bis-fluoromethyl-5-methyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-ylamine

A solution of N-[1-(2-bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-2-(cyano-bis-fluoromethyl-methoxy)-1-methyl-ethyl]-2-nitro-benzenesulfonamide (840 mg, 1.563 mmol), N-acetyl-L-cysteine (510 mg, 3.13 mmol) and K_2CO_3 (432 mg, 3.130 mmol) in abs. EtOH (10 ml) was stirred at 85 °C for 18 h. N-acetyl-L-cysteine (250 mg, 1.533 mmol) and K_2CO_3 (210 mg, 1.519 mmol) was added and stirring at 85 °C was continued for 18 h. The reaction mixture was concentrated to 1/3 of its volume, quenched with 10% aq. K_2CO_3 soln. and 3x extracted with TBME. The combined org. phases were washed with sat. aq. $NaHCO_3$ soln, brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to leave the crude title compound that was purified by NP-HPLC (Alltech Grom Saphir65 Si 10 µm column, 150x30mm, gradient n-heptane:EtOAc:MeOH 68:30:2 to 0:65:35),

HPLC: Rt_{H4}= 0.57 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 352, 354 (1Br);

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.35 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 6.32 (br s, 2H), 4.98-4.71 (m, 2H), 4.66-4.39 (m, 2H), 3.94 (dd, 1H), 3.82 (d, 1H), 1.40 (s, 3H).

e) 5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [4-(5-amino-6,6-bis-fluoromethyl-3-methyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide

A mixture of 5-cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid amide (see Intermediates Amide 1, 96 mg, 0.596 mmol), 5-(2-bromo-5-fluoro-pyridin-4-yl)-2,2-bis-fluoromethyl-5-methyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-ylamine (210 mg, 0.596 mmol), Xantphos (31.1 mg, 0.054 mmol) and Cs_2CO_3 (272 mg, 0.835 mmol) in dioxane (6 ml) was degassed with argon, $Pd_2(dba)_3$ (16.38 mg, 0.018 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 60 °C for 16 h. More $Pd_2(dba)_3$ (8.19 mg, 0.009 mmol) and Xantphos (15.60 mg, 0.027 mmol) was added and stirring was continued at 60 °C for 4 h. The reaction mixture was filtered through celite and the celite pad rinsed with DCM. The combined filtrates were concentrated and the resulting crude title compound was purified by NP-HPLC (Alltech Grom Saphir65 Si 10 µm column, 150x30mm, gradient n-heptane:EtOAc:MeOH 68:30:2 to 0:65:35), then by RP-HPLC (Waters SunFire C18 column, 5 µM, 30x100 mm, gradient 10 to 30% ACN+0.1% TFA) and obtained as a free base after filtration over an SCX cartridge.

HPLC: Rt_{H4}= 0.72 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 433;

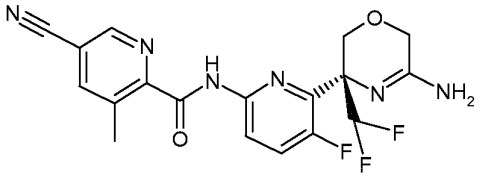
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.75 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 6.20 (br s, 2H), 5.05-4.45 (m, 4H), 4.02-3.84 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)

f) 5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [4-((R)-5-amino-6,6-bis-fluoromethyl-3-methyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide

Racemic (5-cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [4-(5-amino-6,6-bis-fluoromethyl-3-methyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide was separated into the pure enantiomers by preparative chiral HPLC (column: Chiralpak AD-H 20 x 250 mm, 5 uM; solvent: n-heptane / ethanol 75 : 25; flow: 12 ml / min; detection at 220 nm). Enantiomer 1: Rt 8.964 min. Enantiomer 2: Rt 16.220 min (determined by analytical HPLC using Chiralpak AD-H 250 x 4.6 mm, 5 uM column; solvent: n-heptane / ethanol / MeOH 70 : 25 : 5 + DEA; flow: 1.600 ml / min; detection at 220 nm).The absolute configuration of enantiomer 2 was assigned (*R*) in analogy to similar structures of which the configuration has been determined by X-ray crystallography.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.76 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 6.21 (br s, 2H), 5.02-4.45 (m, 4H), 3.95 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.44 (s, 3H).

<u>Example 38:</u> 5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-5-amino-3-difluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4] oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide



a) 2-Bromo-5-fluoro-4-triethylsilanylpyridine

To a solution of diisopropylamine (25.3 g, 250 mmol) in THF (400 ml) was added n-BuLi (100 ml, 2.5 mol/L in hexanes) below -50 °C. A solution of 2-bromo-5-fluoropyridine (41.9 g, 238 mmol) in THF (60 ml) was added to the LDA-solution at -78 °C in a dropwise manner below -63 °C. After 60 minutes at -78 °C triethylchlorosilane (44 ml, 262 mmol) was added in a fast manner keeping the temperature below -50 °C. The cooling bath was removed and the reaction mixture was allowed to reach -20 °C. The reaction mixture was poured on a mixture of 1M aq. HCl (250 ml) and aq. NH_4Cl (10%). Tert.-butyl methyl ether was added and the layers were separated. The organic phase was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to give a yellow liquid. Distillation (bp. 99-101 °C, 0.5 mm Hg). afforded the title compound as a slightly yellow liquid: 66.26 g (96% yield)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.17 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 1.01-0.97 (m, 9H), 0.92-0.87 (m, 6H).

b) 1-(6-Bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-ethanone

To a freshly prepared solution of LDA (6.25 mmol) in THF (5 ml) was added dropwise a solution of 2-bromo-5-fluoro-4-triethylsilanylpyridine (1.6 g, 5.51 mmol) in THF (12 ml) at -78 °C. Stirring was continued at -78 °C for 3 hours. Ethyl 2,2-difluoroacetate (0.58 ml, 5.51 mmol) was added dropwise and the solution was stirred at -78 °C for 3 hours. The reaction mixture was quenched with sat. ammonium chloride solution (20 ml) and ethyl acetate was added. The organic phase was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude brown oil (2.11 g) was chromatographed over silica gel (cyclohexane / ethyl acetate) to give the title compound. 1.53 g (75% yield, mixture of ketone and hydrate form).

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 10:1) R_f=0.26; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.70 (d, 1H), 6.96 (t, 1H, CHF_2)), 1.02-0.98 (m, 9H), 0.96-0.92 (m, 6H).

c) (S)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid[1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-ethylidene]-amide

A mixture of 1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-ethanone (9.8 g, 26.6 mmol), (S)-2-methylpropane-2-sulfinamide (3.23 g, 26.6 mmol) and tetraethoxytitanium (13.81 ml, 53.2 mmol) in THF (66.5 ml) was stirred at 80 °C in 3 capped microwave vials

(3x25 ml) for 3 hours. The cold reaction mixture was poured into ice cold water and the precipitate was filtered through a pad of hyflo and washed thoroughly with ethyl acetate. The organic phase was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude product (12.5 g) was chromatographed over silica gel (cyclohexane:ethyl acetate 5:1) to afford the title compound. 7.96 g (63% yield).

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 5:1) R_f=0.65; LCMS Rt_{H4}= 1.53 min. (100 % pure, ESI+ 471, 473); ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.50 (d, 1H), 6.49 (t,1H, CHF_2), 1.33 (s, 9H), 1.03-0.98 (m, 9H), 0.93-0.89 (m, 6H).

d) (S)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid[(S)-1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-1-difluoromethyl-allyl]-amide and (S)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid[(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-1-difluoromethyl-allyl]-amide

Vinylmagnesium bromide 1M in THF (2.3 ml, 2.3 mmol) was added to dichloromethane (5ml) and the solution was cooled down to -78 °C. (S)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid[1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-ethylidene]-amide (500 mg, 1.06 mmol) in dichloromethane (5 ml) was added dropwise to the above solution keeping the temperature below -65 °C. After 30 minutes the reaction was quenched at -78 °C with ammonium chloride solution (10%) and the reaction mixture was extracted with TBME. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. 620 mg (quant. yield) as a 4:1 mixture of diastereoisomers used without purification in the next step.

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 10:1) R_f=0.15 and (cyclohexane/ethyl acetate 10:1); R_f=0.10; LCMS Rt_{H4}= 1.50 min. (ESI+ 499, 501); ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.56 (s, 1H, NH), 7.47 and 7.45 (d,1H), 6.60-6.30 (t, 1H, CHF_2), 6.25-6.16 (m, 1H), 5.65-5.30 (m, 2H), 1.34 and 1.31 (s, 9H), 0.99-0.96 (m, 9H), 0.90-0.84 (m, 6H).

e) (S)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilylanyl-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-1-hydroxymethyl-ethyl]-amide and (S)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [(S)-1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilylanyl-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-1-hydroxymethyl-ethyl]-amide

A mixture of (S)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid[(S)-1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-1-difluoromethyl-allyl]-amide and (S)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid[(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-1-difluoromethyl-allyl]-amide from step d) (5.137g, 10.28 mmol) was dissolved in dichloromethane (77 ml) and methanol (25.7ml) , sodium bicarbonate (1.296 g, 15.43 mmol) was added and the reaction mixture was cooled

to -78 °C. Ozone was bubbled through the solution until a blue coloration appeared (4 hr). Excess ozone was blown out with nitrogen until the blue color has disappeared. Sodium borohydride (1.945 g, 51.4 mmol) was added to the solution and the reaction mixture was stirred at -78 °C for 3 hours. The reaction mixture was diluted with TBME and 2N HCl to destroy excess sodium borohydride. The organic layer was washed carefully with 1N HCl solution and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. 6.15 g yellow oil. The crude product was chromatographed over silica gel (120 g, cyclohexane/ethyl acetate 3:1) to give the title compounds:

(S)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilylanyl-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-1-hydroxymethyl-ethyl]-amide: 2.36 g (45.6 % yield).

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 3:1) R_f=0.24; LCMS Rt_{H4}= 1.36 min. (93% pure, ESI+ 503, 505);

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.46 (d,1H), 6.24 (t, 1H, CHF_2), 4.60 (br. s, 1H, NH), 4.47 (br. s, 2H, AB), 3.48 (br. s, 1H, OH), 1.32 (s, 9H), 0.99 (t, 9H), 0.89 (q, 6H).

(S)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [(S)-1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilylanyl-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-1-hydroxymethyl-ethyl]-amide: 1.72 g (33.2 % yield).

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 3:1) R_f=0.31;

LCMS Rt_{H4}= 1.43 min. (100% pure, ESI+ 503, 505);

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.47 (d,1H), 6.62 (br. s, 1H), 6.23 (t, 1H, CHF_2), 4.51-4.48 (d, 1H, AB), 4.36-4.32 (d, 1H, AB), 1.42 (s, 9H), 0.99 (t, 9H), 0.89 (q, 6H).

f) (R)-2-Amino-2-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-3,3-difluoro-propan-1-ol

To a solution of (S)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilylanyl-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-1-hydroxymethyl-ethyl]-amide (2.3 g, 4.57 mmol) in dichloromethane (45 ml) was added HCl (5.48 ml, 16.45 mmol, 3 molar in methanol) and the reaction mixture was stirred for 5 hours at room temperature. The solvent was removed in vacuo and the residue diluted with ethyl acetate and poured onto a mixture of ammonia 2N/ice. The layers were separated and the organic phase was washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. 2.15 g. Used in next step without further purification.

LCMS Rt_{H4}= 1.18 min. (94% purity, ESI+ 399, 401); ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.43 (d,1H), 6.16 (t, 1H, CHF_2), 4.13-4.10 (d, 1H, AB), 3.99-3.93 (d, 1H, AB), 2.52 (br. s, 3H, OH, NH_2), 0.99 (t, 9H), 0.89 (q, 6H).

g) N-[(R)-1-(6-Bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-1-hydroxymethyl-ethyl]-2-chloro-acetamide

To a solution of (R)-2-amino-2-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-3,3-difluoro-propan-1-ol (2.15 g, 5.38 mmol) in dichloromethane (14.55 ml) was added an aq. sodium carbonate solution (14.55 ml, 10% aq. solution) at 0 °C. 2-Chloroacetyl chloride (0.518 ml, 6.46 mmol) was added dropwise at 0 °C and the ice bath was removed after the addition. The reaction mixture was stirred at rt for 15 min. Methanol was added and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 10 min. The reaction mixture was diluted with dichloromethane and water. The mixture was extracted with dichloromethane, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude light yellow oil (2.91 g) was chromatographed over silica gel (40 g redisep column, cyclohexane / ethyl acetate 10-70%) to give the title compound. 2.32 g (91% yield).

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 2:1) R_f=0.53; LCMS Rt_{H4}= 1.30 min. (ESI+ 475, 477, 479); ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.17 (br. s, 1H, NH), 7.47 (d,1H), 6.58 (t, 1H, CHF_2), 4.64-4.55 (m, 1H, AB), 4.20-4.12 (m, 3H, AB), 0.98 (t, 9H), 0.89 (q, 6H).

h) (R)-5-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5-difluoromethyl-morpholin-3-one

To a solution of N-[(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-1-hydroxymethyl-ethyl]-2-chloro-acetamide (2.32 g, 4.88 mmol) in t-butanol (50 ml) was added potassium tert-butoxide (7.31 ml, 7.31 mmol, 1M in THF) and the solution was stirred in a closed vial for 18 h at 100 °C. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water, sat. $NaHSO_4$ solution and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude product (2.36 g) was chromatographed over silica gel (24 g redisep column, cyclohexane / ethyl acetate 10-80%) to give the title compound. 1.13 g (71% yield). Triethylsilylated lactam (640 mg) was recovered.

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 1:1) R_f=0.25;

LCMS Rt_{H4}= 0.79 min. (ESI+ 325, 327); ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.59-7.57 (m, 1H), 7.51 (br. s, 1H, NH), 7.45-7.42 (m,1H), 6.23 (t, 1H, CHF_2), 4.86 (d, 1H, AB), 4.38 (d, 1H, AB), 4.16 (d, 1H, AB), 3.97 (d, 1H, AB).

i) (R)-5-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5-difluoromethyl-morpholin-3-thione

To a solution of (R)-5-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5-difluoromethyl-morpholin-3-one (1.13 g, 3.48 mmol) in pyridine (34.8 ml) was added phosphorous pentasulfide, the vial was sealed and the reaction mixture was stirred at 100 °C for 2 h. The reaction mixture was diluted with 2M HCl solution and ethyl acetate. The organic layer was washed with brine,

dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude product (1.4 g) was used in the next step without purification.

LCMS Rt_{H4}= 0.98 min. (ESI+ 341, 343); ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9.40 (br. s, 1H, NH), 7.62 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 6.25 (t, 1H, CHF_2), 4.93 (dd, 1H, AB), 4.79 (d, 1H, AB), 4.44 (d, 1H, AB), 4.00 (dd, 1H, AB).

j) (R)-5-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5-difluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-ylamine

To a solution of (R)-5-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5-difluoromethyl-morpholin-3-thione (611 mg, 1.79 mmol) in methanol (15 ml) was added ammonia (5.12 ml, 35.8 mmol, 7M in methanol), the vial was sealed and the reaction mixture was stirred at rt for 20 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate. The organic layer was washed with aq. sodium thiosulfate solution (10%), water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude product (640 mg) was chromatographed over silica gel (14 g, dichloromethane/methanol 95/5 + 0.5% NH_3) to give the title compound. 180 mg (31% yield).

LCMS Rt_{H4}= 0.55 min. (ESI+ 325, 327); ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.45 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.31 (t, 1H, CHF_2), 4.38 (d, 1H, AB), 4.22 (d, 1H, AB), 4.15 (d, 1H, AB), 4.10 (d, 1H, AB), 3.0 – 1.5 (very br. s, 2H, NH_2).

k) [(R)-5-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5-difluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester

A solution of (R)-5-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5-difluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-ylamine (180 mg, 0.555 mmol), BOC-anhydride (121 mg, 0.555 mmol) and Hünig's base (108 mg, 0.833 mmol) in dichloromethane (5.5 ml) was stirred at rt for 18 h. The reaction mixture was diluted dichloromethane and washed with aq. saturated bicarbonate solution and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude product (352 mg light yellow solid) was chromatographed over silica gel (4 g, cyclohexane / ethyl acetate 5-40%) to give the title compound. 190 mg (81% yield).

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 3:1) R_f=0.30;

LCMS Rt_{H4}= 1.11 min. (93% purity, ESI+ 424, 426); ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.97 (s, 1H, NH), 7.77-7.75 (m, 2H), 6.40 (t, 1H, CHF_2), 4.51 (br. s, 2H, AB), 4.21 (d, 1H, AB), 3.88 (d, 1H, AB), 1.41 (s, 9H).

l) ((R)-5-{6-[(5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-fluoro-pyridin-2-yl}-5-difluoromethyl-4,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl) -carbamic acid tert-butyl ester

A mixture of [(R)-5-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5-difluoromethyl-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester (90 mg, 0.212 mmol), 4-cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid amide (41 mg, 0.255 mmol), XANTPHOS (11.05 mg, 0.019 mmol) and cesium carbonate (97 mg, 0.297 mmol) in dioxane (3 ml) was degassed with argon for 5 minutes. Pd2(dba)3 (5.83 mg, 6.36 μmol) was added and the sealed vial was heated at 60 °C for 18 h. The reaction mixture was diluted with water and TBME . The phases were separated and the aq. phase was extracted with TBME. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude product was chromatographed over silica gel (12 g redisep column, cyclohexane / ethyl acetate 5-40%) to give the title compound. 76 mg (71% yield).

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 3:1) R_f=0.15; LCMS Rt_{H4}= 1.16 min. (100% purity, ESI+ 505).

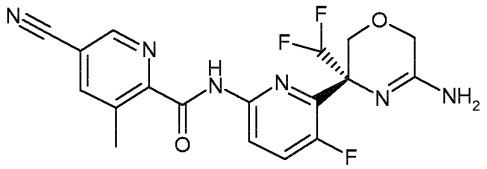
m) 5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-5-amino-3-difluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide

A solution of ((R)-5-{6-[(5-cyano-3-methyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-fluoro-pyridin-2-yl}-5-difluoromethyl-4,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl) -carbamic acid tert-butyl ester (75 mg, 0.149 mmol) and TFA (115 μl, 1.48 mmol) in dichloromethane was stirred at rt for 2 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and poured into an ice/ammonia 2M mixture. The organic layer was washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. 62 mg solid (quantitative yield).

TLC (dichloromethane/methanol 95/5 + 0.5% ammonia) R_f=0.21;

LCMS Rt_{H4}= 0.75 min. (ESI+ 405); ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.75 (br. s, 1H, NH), 9.02 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 6.36 (t, 1H, CHF_2), 6.06 (br. s, 2H, NH_2), 4.27 (d, 1H, AB), 4.04-3.86 (m, 3H, AB), 2.61 (s, 3H).

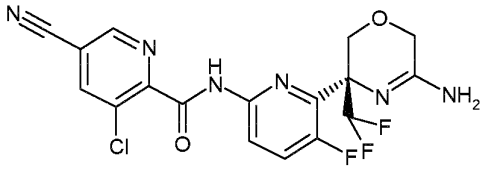
<u>Example 39:</u> 5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((S)-5-amino-3-difluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4] oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide



Example 39 (enantiomer of Example 38) was prepared in analogy to Example 38 with intermediate (S)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [(S)-1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilylanyl-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-1-hydroxymethyl-ethyl]-amide from step e).

LCMS Rt_{H4}= 0.75 min. (ESI+ 405); ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.75 (br. s, 1H, NH), 9.02 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 6.36 (t, 1H, CHF_2), 6.06 (br. s, 2H, NH_2), 4.27 (d, 1H, AB), 4.04-3.86 (m, 3H, AB), 2.61 (s, 3H).

Example 40: 3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-5-amino-3-difluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4] oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide

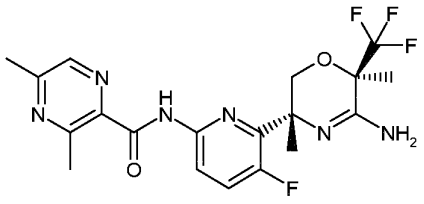
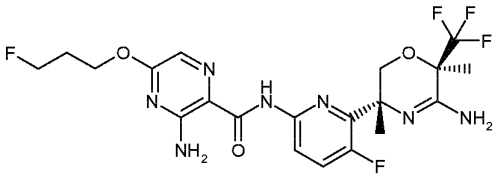
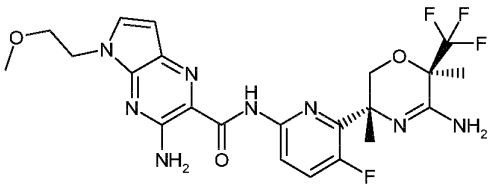


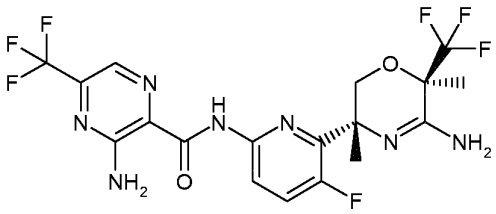
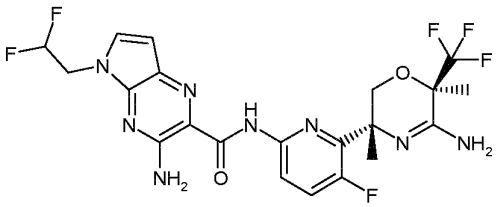
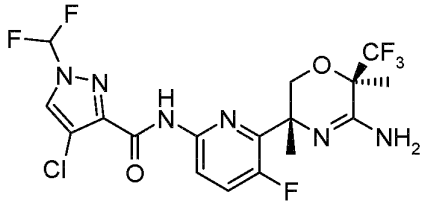
Example 40 was prepared in analogy to Example 38 using Amide-2 in step m).

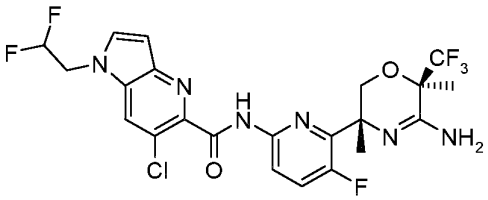
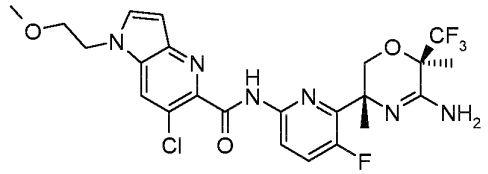
LCMS Rt_{H12}= 0.66 min. (ESI+ 424); ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.22 (br. s, 1H, NH), 9.11 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 6.31 (t, 1H), 6.04 (br. s, 2H, NH_2), 4.29 (d, 1H, AB), 3.96 (dd, 2H), 3.87 (d, 1H, AB).

Examples 41 to 48: The compounds in Table 11 were prepared by similar procedures as described for Example 11 or Example 24 and using Acids 5, 6, 7, 8 and 9 for Examples 42, 43, 45, 47 and 48 respectively.

Table 11

Example	Compound	^{1}H-NMR	MS [m/z; $(M+1)^+$]
41	 3,5-Dimethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide	(δ; DMSO-d_6, 400 MHz): 10.44 (br. s, 1H, NH), 8.52 (s, 1H), 8.15 (br. d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 5.90 (br. s, 2H, NH_2), 4.12 (d, 1H, AB), 3.73 (d, 1H, AB), 2.80 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H13} =0.79; $[M + 1]^+$ = 440.2
42	 3-Amino-5-(3-fluoro-propoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide	(δ; DMSO-d_6, 400 MHz): 9.88 (br. s, 1H, NH), 8.12 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.90 (br s, 2H, NH_2), 4.68 (t, 1H), 4.56 (t, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.12 (d, 1H, AB), 3.73 (d, 1H, AB), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H4} =0.91; $[M + 1]^+$ = 503.0
43	 3-Amino-5-(2-methoxy-ethyl)-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide	(δ; DMSO-d_6, 400 MHz): 10.26 (br. s, 1H, NH), 8.18 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.51 (br. s, 2H, NH_2), 6.58 (d, 1H), 5.92 (br. s, 2H, NH_2), 4.26 (t, 2H), 4.15 (d, 1H, AB), 3.78 (d, 1H, AB), 3.70 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H12} = 0.84; $[M + 1]^+$ = 525.2

Example	Compound	^{1}H-NMR	MS [m/z; $(M+1)^+$]
44	 3-Amino-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide	(δ; DMSO-d_6, 400 MHz): 10.24 (br. s, 1H, NH), 8.37 (s, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 5.91 (br. s, 2H, NH_2), 4.15 (d, 1H, AB), 3.75 (d, 1H, AB), 1.52 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H12} = 0.86; $[M + 1]^+$ = 496.4
45	 3-Amino-5-(2,2-difluoro-ethyl)-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazine-2-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide	(δ; DMSO-d_6, 400 MHz): 10.23 (s broad, 1H, NH), 8.14 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (s broad, 2H, NH_2), 6.64 (d, 1H), 6.41 (tt, 1H), 5.90 (s broad, 2H, NH_2), 4.54 (td, 2H), 4.12 (d, 1H, AB), 3.75 (d, 1H, AB), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H12} = 0.87; $[M + 1]^+$ = 531.1
46	 4-Chloro-1-difluoromethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(δ; DMSO-d_6, 400 MHz): 10.15 (br. s, 1H, NH), 8.80 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.75 (dd, 1H), 5.88 (br. s, 2H, NH_2), 4.14 (d, 1H, AB), 3.73 (d, 1H, AB), 1.52 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H12} =0.79; $[M + 1]^+$ = 485.5-487.1

Example	Compound	^{1}H-NMR	MS [m/z; $(M+1)^+$]
47	 6-Chloro-1-(2,2-difluoro-ethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(δ; DMSO-d_6, 400 MHz): 10.77 (br. s, 1H, NH), 8.37 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.44 (tt, 1H), 5.87 (br. s, 2H, NH_2), 4.84 (td, 2H), 4.14 (d, 1H, AB), 3.73 (d, 1H, AB), 1.52 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H12} =0.86; $[M + 1]^+$ = 549.1
48	 6-Chloro-1-(2-methoxy-ethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(δ; DMSO-d_6, 400 MHz): 10.72 (br. s, 1H, NH), 8.30 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.88 (br. s, 2H, NH_2), 4.44 (t, 2H), 4.15 (d, 1H, AB), 3.74 (d, 1H, AB), 3.67 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H12} =0.86; $[M + 1]^+$ = 543.2

Preparation of Intermediates

The substituted acid building blocks were either commercially available or can be prepared as described in the literature e.g. DE19725802A1, Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10(4), 679-687, or in an analogous manner, or can be prepared as described hereafter or in an analogous manner.

Acid 1: 5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid

a) 5-Bromo-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of 5-bromo-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid (10.20 g, 47.2 mmol) and di-tert-butyldicarbonate (20.61 g, 94 mmol) in 100 ml THF were added DMAP (0.577 g). Evolution of CO_2 started immediately and the mixture was stirred for 2 h at rt. TBME and sat aq $NaHCO_3$ were added. The layers were separated and the organic layer washed with sat aq $NaHCO_3$ and brine, and dried with $MgSO_4.H_2O$. Chromatography on silica gel (hexanes/ EtOAc 1-7%) provided the title compound as a yellow liquid.
HPLC: Rt_{H3}= 3.018 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 272, 274 (1 Br); ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ 8.59 s, 1H), 7.77 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.65 (s, 9H).

b) 5-Bromo-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

A mixture of 5-bromo-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid tert-butyl ester (6.0 g, 22.05 mmol), $Zn(CN)_2$ (1.813 g, 15.43 mmol), Zn powder (0.144 g, 2.205 mmol) and $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ (0.571 g, 0.551 mmol) were suspended in 10 ml DMF under nitrogen atmosphere. tBu_3P (0.321 ml, 1.323 mmol) was added and the mixture was stirred for 5 h at 60 °C. After being cooled down the mixture was diluted with TBME, filtered over celite and washed with brine three times. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexanes/ EtOAc 5-15%) to give the title compound as an off white solid. TLC (hexanes/ EtOAc 3:1): R_f = 0.31; HPLC: Rt_{H3}= 2.431 min; ESIMS $[M+Na]^+$ = 241; ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ 8.78 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.67 (s, 9H); Ft-IR: 2231 cm^{-1} (CN).

c) 5-cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid

To a solution of 5-cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid tert-butyl ester (8.50 g, 38.9 mmol) in 1,3-dimethoxybenzene (51 ml, 389 mmol) was added TFA (85 ml) and stirred for 6.5 h. The reaction mixture was diluted with toluene and evaporated. The residue was taken up in toluene and evaporated (2x). The product was crystallized from TBME/hexanes to give the title compound as a white powder. HPLC: Rt_{H1}= 2.314 min; ESIMS $[M+Na]^+$ = 163; ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ 8.77 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 2.87 (s, 3H).

<u>Acid 2:</u> 5-Chloro-4,6-dideutero-3-trideuteromethyl-pyridine-2-carboxylic acid

A suspension of 500 mg (2.91 mmol) 5-chloro-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid (CAS Nr.: 886365-46-4) in 9 ml of D_2O (99,96% D) was treated with 1 ml of a 40% solution of NaOD in D_2O. The homogeneous solution was heated in a 100 ml Teflon vessel with a Synthos 3000 Microwave apparatus. The mixture was heated at 160 °C for 5 h and cooled down. 1H-NMR and MS analyses of the product showed that deuteration had progressed to a high degree. Only minor amounts of tetradeutero derivatives were present. The reaction mixture was acidified to pH3 with 2N HCl and extracted with EtOAc. The org. phase was dried with

$MgSO_4.H_2O$ and evaporated to give the title compound as a white solid, pure enough for further transformations.

HPLC: Rt_{H1}= 2.820 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 177 (5D); ^{1}H-NMR (360 MHz, D_2O): δ non deuterated impurities.

Acid-3: 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid

a) 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

A mixture of 2,2,2-trifluorethanol (6.9 ml, 96 mmol) and cesium carbonate (1.56 g, 4.8 mmol) was stirred for 20 min, 3-amino-5-chloro-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (600 mg, 3.2 mmol; GB 1248146) was added and the mixture was stirred at rt for 42 h. To complete the reaction the mixture was heated to reflux for another 3 h. Saturated aq. NH_4Cl was added and the mixture was extracted with EtOAc, the combined organic layers were washed with saturated aq. sodium chloride, dried with Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane to cyclohexane/EtOAc 3:7) to provide the title compound as colorless solid.

HPLC: Rt_{H4}= 0.83 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 252.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 (s, 1H), 7.60 (br s, 2H), 5.03 (q, 2H), 3.81 (s, 3H).

b) 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid

To a solution of 3-amino-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (400 mg, 1.59 mmol) in 20 ml THF was added 2.5 ml (2.5 mmol) 1N sodium hydroxide and the mixture was stirred at room temperature over night. To the mixture were added (2.39 ml, 2.39 mmol) 1N HCl after stirring for 5 min toluene was added and the solvents were evaporated to provide the title compound together with sodium chloride as an off-white solid. The mixture was used for coupling reactions without further purification.

HPLC: Rt_{H4}= 0.71 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 238.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.46 (s, 1H), 4.97 (q, 2H).

Acid-4: 3-Amino-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid

a) 5-Bromo-3-nitro-pyridine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

To an ice cooled solution of 5-bromo-3-nitro-pyridine-2-carboxylic acid (4.84 g, 19.59 mmol, CAS 954240-89-2) in THF (59 ml) was added DMAP (239 mg, 1.96 mmol) and Boc_2O (5.56 g, 25.5 mmol) and the reaction mixture was heated to 60 °C for 3 h. After cooling to 0 °C half saturated aq. sodium bicarbonate was added and the mixture extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and half saturated aq. NaCl, dried with

Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane to cyclohexane/EtOAc 3:2) to provide the title compound as pale beige solid. HPLC: Rt_{H5}= 1.17 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 304.1; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9.11 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 1.53 (s, 9H).

b) 5-Cyano-3-nitro-pyridine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of 5-bromo-3-nitro-pyridine-2-carboxylic acid tert-butyl ester (888 mg, 2.93 mmol) in DMF (8.8 ml) was added zinc cyanide (206 mg, 1.76 mmol) and zinc dust (2 mg, 0.03 mmol). The mixture was purged with nitrogen (3 times) bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (150 mg, 0.293 mmol) was added and the mixture was heated to 80 °C for 4 h. After cooling to 0 °C water was added and the mixture extracted with EtOAc, the combined organic layers were washed with half saturated aq. NaCl, dried with Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane to cyclohexane/EtOAc 1:4) to provide the title compound as beige solid.
HPLC: Rt_{H5}= 1.04 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 248.0; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9.39 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 1.55 (s, 9H).

c) 3-Amino-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

To a mixture of 5-cyano-3-nitro-pyridine-2-carboxylic acid tert-butyl ester (130 mg, 0.522 mmol) in water (3 ml) was added acetic acid (0.149 ml, 2.61 mmol), the mixture was stirred at room temperature for 20 min, sodium dithionite (454 mg, 2.61 mmol) was added and stirring was continued for 23 h. Additional sodium dithionite (182 mg, 1.043 mmol) was added and the reaction mixture stirred for another 48 h. The mixture was extracted with DCM, the combined organic layers were washed with water and saturated aq. NaCl, dried with Na_2SO_4 and evaporated to provide the title compound as yellow solid. The product was used for the next step without further purification.
HPLC: Rt_{H4}= 0.86 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 220.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.15 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.95 (br. s, 2H), 1.55 (s, 9H).

d) 3-Amino-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid

To a mixture of 3-amino-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid tert-butyl ester (60 mg, 0.274 mmol) and 1,3-dimethoxybenzene (0.358 ml, 2.74 mmol) was added dropwise within 10 min TFA (0.59 ml, 7.66 mmol) and the reaction mixture was stirred for 6 h. Toluene was added and the solvents were evaporated to provide the title compound as yellow solid. The product was used for the next step without further purification.

HPLC: Rt_{H4}= 0.38 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 164.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.05 (br. s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.08 (br. s, 2H).

Acid-5: 3-(Di-tert-butoxycarbonyl-amino)-5-(3-fluoro-propoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid

a) 3-(Di-tert-butoxycarbonyl-amino)-5-(3-fluoro-propoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid 3-fluoro-propyl ester

About a 1:1 mixture of 3-(di-tert-butoxycarbonyl-amino)-5-(3-fluoro-propoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester and 3-(di-tert-butoxycarbonyl-amino)-5-(3-fluoro-propoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid 3-fluoro-propyl ester was obtained following the procedure described for acid-3 step a).

To an ice coolded solution of this mixture (245 mg, 0.89 mmol), DIPEA (1.31 ml, 7.48 mmol) and DMAP (13 mg, 0.11 mmol) in DCM (10 ml) was added a solution of Boc_2O (1.05 g, 4.81 mmol) in DCM (10 ml) and the mixture was stirred and allowed to warm to r.t. overnight. After addition of water the mixture was extraced with EtOAc (3x) and the combined organic layers were washed with 0.5N HCl, saturated aq. sodium chloride, dried with Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane + 5% NEt_3 to cyclohexane + 0.5% NEt_3 / EtOAc + 0.5% NEt_3 3:7) to provide the title compound together with the 3-(di-tert-butoxycarbonyl-amino)-5-(3-fluoro-propoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester as yellow viscous oil. This mixture was used for the next step.

HPLC: Rt_{H4}= 1.19 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 476.3; (Me-Ester: HPLC: Rt_{H4}= 1.15 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 430.3).

b) 3-(Di-tert-butoxycarbonyl-amino)-5-(3-fluoro-propoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid

To a solution of 3-(di-tert-butoxycarbonyl-amino)-5-(3-fluoro-propoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid 3-fluoro-propyl ester and 3-(di-tert-butoxycarbonyl-amino)-5-(3-fluoro-propoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (395 mg, 0.92 mmol) in THF (10 ml) was added 0.5N LiOH (2.02 ml, 1.01 mmol) and the mixture was stirred for 5.5 h. To the reaction mixture was added 1N HCl (0.92 ml, 0.92 mmol) after stirring for 5 min toluene was added and the solvents were evaporated to provide the title compound together with lithium chloride as a light yellow solid. The mixture was used for coupling reactions without further purification.

HPLC: Rt_{H4}= 0.98 min; ESIMS $[M-Boc+H]^+$ = 316.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.26 (s, 1 H), 4.67 (t, 1 H), 4.55 (t, 1 H), 4.41 (t, 2 H), 2.22 - 2.07 (m, 2 H), 1.32 (s, 18 H).

Acid-6: 3-Amino-5-(2-methoxy-ethyl)-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazine-2-carboxylic acid

a) 3-Amino-6-bromo-5-(2-methoxy-ethylamino)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

To a mixture of 3-amino-5,6-dichloro-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester [CAS 1458-18-0] and 3-amino-6-bromo-5-chloro-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester [CAS 14340-25-1] (799 mg, 3 mmol) in DMF was added 2-methoxy-ethylamine (0.31 ml, 3.6 mmol) and NEt_3 (2.09 ml, 15 mmol) and the mixture was stirred at r.t. for 3.5 h. The reaction mixture was poured into water (150 ml) and extracted with toluene (2x150 ml). The organic layers were washed with half-saturated aq. sodium chloride, combined, dried with Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane / EtOAc 100:0 to 0:100 %) to provide the title compound together with 3-amino-6-chloro-5-(2-methoxy-ethylamino)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (about 1:1) as colorless solid. This mixture was used for the next step.

HPLC: Rt_{H4}= 0.77 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 305.1; (Cl-pyrazine: HPLC: Rt_{H4}= 0.73 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 261.1).

b) 3-Amino-5-(2-methoxy-ethylamino)-6-trimethylsilanylethynyl-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

To a solution of ethynyl-trimethyl-silane (1.05 g, 10.7 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (150 mg, 0.214 mmol), Copper(I) iodide (41 mg, 0.214 mmol) and NEt_3 (2.09 ml, 14.98 mmol) in THF (17 ml) was added under an argon atmosphere a mixture (about 1:1) of 3-amino-6-bromo-5-(2-methoxy-ethylamino)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester and 3-amino-6-chloro-5-(2-methoxy-ethylamino)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (651 mg, 2.14 mmol) and the mixture was heated to 80 °C for 17 h. The reaction mixture was filtered through Hyflo and the solvent evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane to cyclohexane / EtOAc 60:40) to provide the title compound as brown solid.

HPLC: Rt_{H4}= 1.12 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 323.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.46 (br, 2 H), 6.65 (t, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.59 - 3.45 (m, 4 H), 3.28 (s, 3 H), 0.25 (s, 9 H).

c) 3-Amino-5-(2-methoxy-ethyl)-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazine-2-carboxylic acid

To a solution of 3-amino-5-(2-methoxy-ethylamino)-6-trimethylsilanylethynyl-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (487 mg, 1.51 mmol) in THF (7.6 ml) was added a suspension of KOtBu (356 mg, 3.17 mmol) in THF (7.6 ml) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 2 h. At 0 °C solid NH_4Cl (848 mg) was added and the mixture stirred for 30 min. After addition of half-saturated NH_4Cl solution (15 ml) the mixture was extracted with EtOAc (2x 15 ml), the pH of the aq. phase was adjusted the pH to 4 by addition of 1N HCl. The aq. phase was

extracted with DCM/EtOH 9:1 (2x100 ml), the combined organic layers were dried with Na_2SO_4 and evaporated. The residue was filtered through a plug of silica gel (DCM / EtOH 90:10) to provide the title compound as brown powder. This material was used for coupling reactions without further purification.

HPLC: Rt_{H4}= 0.53 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 237.1; ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12.59 (br s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.26 (br s, 2 H), 6.46 (d, 1 H), 4.21 (t, 2 H), 3.66 (t, 2 H), 3.22 (s, 3 H).

Acid-7: 3-Amino-5-(2,2-difluor-ethyl)-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazine-2-carboxylic acid

3-Amino-5-(2,2-difluoro-ethylamino)-6-trimethylsilanylethynyl-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester was prepared by similar procedures as for Acid-6 (steps a and b) applying 80 °C in step a) instead of room temperature.

a) 3-Amino-5-(2,2-difluoro-ethyl)-6 H-pyrrolo[2,3-b]pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

To a solution of 3-amino-5-(2,2-difluoro-ethylamino)-6-trimethylsilanylethynyl-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (624 mg, 1.9 mmol) in DMF (19 ml) was added Copper(I) iodide (181 mg, 0.95 mmol) and the mixture was heated to 120 °C for 2 h. The reaction mixture was filtered through Hyflo, the residue washed with toluene. The combined organic phases were extracted with water, dried with Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane to cyclohexane / EtOAc 40:60) to provide the title compound as yellow solid.

HPLC: Rt_{H4}= 0.67 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 257.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.64 - 7.51 (m, 1 H), 7.27 (br s, 2 H), 6.56 (m, 1 H), 6.43 (t, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H).

b) 3-Amino-5-(2,2-difluor-ethyl)-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazine-2-carboxylic acid

To a solution of 3-amino-5-(2,2-difluoro-ethyl)-6 H-pyrrolo[2,3-b]pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (192 mg, 0.749 mmol) in THF (3.8 ml) was added a solution of 1M LiOH (0.824 ml, 0.824 mmol) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 20 h. At 0 °C 1M HCl (0.749 ml) was added and the mixture diluted with toluene (7.5 ml). The solvents were evaporated to provide the title compound together with LiCl as brown powder. This material was used for coupling reactions without further purification.

HPLC: Rt_{H4}= 0.57 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 243.1; ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12.71 (br s, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.35 (br s, 2 H), 6.55 (d, 1 H), 6.41 (t, 1H), 4.61 - 4.43 (m, 2 H).

Acid-8: 6-Chloro-1-(2,2-difluoro-ethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid

a) 6-Chloro-1-(2,2-difluoro-ethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid ethyl ester

To a solution of 6-chloro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid ethyl ester (210 mg, 0.935 mmol) in DMF (10 ml) was added cesium carbonate (457 mg, 1.402 mmol), after 15 min stirring at room temperature 1,1-difluoro-2-iodoethane (538 mg, 2.8 mmol) was added and stirring was continued over night. Tetrabutylammonium iodide (34.5 mg, 0.093 mmol) was added and stirring was continued for another 48 h. To the reaction mixture was added saturated aq. NH4Cl and the mixture was extracted with MTBE (2x). The combined organic layers were washed with half-saturated aq. NaCl, dried with Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane to cyclohexane / EtOAc 20:80) to provide the title compound as yellow solid.

HPLC: Rt_{H4}= 0.88 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 289.4 / 291.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.34 (s, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 6.40 (t, 1 H), 4.78 (td, 2 H), 4.35 (q, 2 H), 1.31 (t, 3 H).

b) 6-Chloro-1-(2,2-difluoro-ethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid

To a solution of 6-chloro-1-(2,2-difluoro-ethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid ethyl ester (150 mg, 0.520 mmol) in THF (10 ml) was added 1N aq. sodium hydroxide (0.624 ml, 0.624 mmol) and mixture was stirred at 65 °C for 4.5 h. The solvents were evaporated, the residue was dissolved in water, acidified with 2N aq. HCl and the mixture extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried with Na_2SO_4 and evaporated to provide the title compound as light orange solid.

HPLC: Rt_{H4}= 0.50 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 261.0 / 263.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 6.39 (t, 1 H), 4.87 - 4.67 (m, 2 H).

<u>Acid-9:</u> 6-Chloro-1-(2-methoxy-ethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid

6-Chloro-1-(2-methoxy-ethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid was prepared by similar procedures as for Acid-9 [steps a) and b)] using 1-bromo-2-methoxy-ethane in step a) instead of 1,1-difluoro-2-iodo-ethane without addition of tetrabutylammonium iodide and stiring only once over night.

HPLC: Rt_{H4}= 0.47 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 255.1 / 257.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.26 (br. s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 6.63 (d, 1 H), 4.38 (t, 2 H), 3.62 (t, 2 H), 3.17 (s, 3 H).

<u>Amide 1:</u> 5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid amide

To a white suspension of 5-cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid (84 mg, 0.518 mmol) in DCM (1.5 ml) was added oxalyl chloride (0.068 ml, 99 mg, 0.777 mmol) and a catalytic amount of DMF. The reaction mixture was stirred at rt for 1 h and was then added dropwise to a 25% aq. NH_4OH soln. (0.300 ml) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 10 min at

rt, H_2O and TBME were added, the phases were separated and the aq. phase was twice reextracted with TBME. The combined org. phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to leave a white powder that was used in the next step without further purification. Rt_{H4}= 0.47 min; ESIMS: 162 [$(M + H)^+$]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.68 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.80 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 2.80 (s, 3H).

Amide 2: 3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid amide was prepared from 3-chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid (CAS 1200497-81-9) in analogy to the procedure described for Amide 1.

Rt_{H4}= 0.45 min;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.01 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H).

Amide 3: 3-Chloro-5-difluoromethoxy-pyridine-2-carboxylic acid amide was prepared from 3-chloro-5-difluoromethoxy-pyridine-2-carboxylic acid (CAS 1262860-72-9) in analogy to above procedure. Rt_{H4}= 0.62 min; ESIMS: 223 [$(M + H)^+$];

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.49 (d, 1H), 8.08-7.97 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.45 (t, 1H).

Hydroxyester 1: 3-Fluoro-2-fluoromethyl-2-hydroxy-propionic acid ethyl ester

a) 3-Fluoro-2-fluoromethyl-2-trimethylsilanyloxy-propionitrile

To 1,3-difluoro-propan-2-one (8.5 g, 90 mmol) was added drop wise over 30 min TMS-Cyanide (8.97 g, 90 mmol). The reaction mixture was stirred for 16 h at ambient temperature. Yield = 17.4 g (100%).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.55 (d, 2 H), 4.44 (d, 2 H), 0.28 (s, 9H).

^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ - 226 (t).

b) 3-Fluoro-2-fluoromethyl-2-hydroxy-propionic acid

3-Fluoro-2-fluoromethyl-2-trimethylsilanyloxy-propionitrile (17.4 g, 90 mmol) was treated with 37% HCl (300 ml) and heated to gentle reflux for 3 h. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and concentrated in vacuo. The solid thus obtained was redisolved in 300 ml ethanol and concentrated in vacuo and dried in high vaccum.

The solid thus obtained (17 g) contained significant amount of ammonium-chloride and was used without further purification.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.0 – 7.3 (m, 4H), 5.6 – 6.5 (s, 1H), 4.43 – 4.58 (m, 4 H).

^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ 171 (t), 85 (d), 83 (d), 75 (t).

c) 3-Fluoro-2-fluoromethyl-2-hydroxy-propionic acid ethyl ester

Crude 3-fluoro-2-fluoromethyl-2-hydroxy-propionic acid (17 g) was dissolved in ethanol (400 ml) and H_2SO_4 (98%, 30 g) was added. The reaction mixture was refluxed for 16 h.

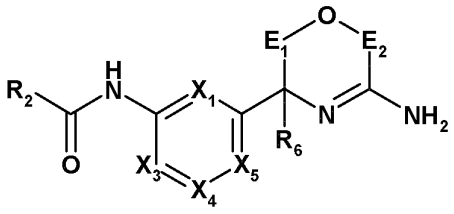
The reaction mixture was cooled to ambient temperature and filtered. The solution was carefully treated with 30 g solid Na_2CO_3 and the resulting mixture was stirred for 30 min at room temperature. 400 ml DCM were added and the mixture was filtered. The solution was concentrated (50 °C, 150 mbar) and further purified by distillation (82 °C, 20 mbar) to give a colorless liquid.

Yield = 9.8 g (97%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.43 – 4.65 (m, 4 H), 4.30 (q, 2 H), 3.63 – 3.88 (s,1H), 1.30 (t, 3 H).

CLAIMS

1. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,



(I),

in which

either

X_1 is CR_1 or N;

X_3 is CR_3 or N;

X_4 is CR_4 or N;

X_5 is CR_5 or N;

wherein at least one of X_1, X_3, X_4 and X_5 is N and not more than 2 of X_1, X_3, X_4 and X_5 are N;

or

X_1 is CR_1 or N;

X_3 is CR_3, N or S;

X_4 is a bond;

X_5 is CR_5, N or S;

wherein at least one of X_1, X_3 and X_5 is N or S, not more than 2 of X_1, X_3 and X_5 are N and not more than 1 of X_3 and X_5 are S;

R_1 is hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy, halogen-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio, halogen-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkylthio, (C_{2-8})alkenyl, or (C_{2-8})alkynyl;

R_2 is an aryl, heteroaryl or non-aromatic heterocyclyl group G_1, which group G_1 is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, amino, amino-(C_{1-8})alkyl, *N*-(C_{1-4})alkyl-amino-(C_{1-8})alkyl, *N,N*-di(C_{1-4})alkyl-amino-(C_{1-8})alkyl, aminocarbonyl, thiocarbamoyl, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-8})alkoxy, halogen-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio, halogen-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl, (C_{3-8})cycloalkyl-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkylthio, (C_{2-8})alkenyl, (C_{2-8})alkynyl, (C_{2-8})alkenoxy, (C_{2-8})alkynoxy and a (C_{3-8})cycloalkyl, aryl, heteroaryl or non-aromatic heterocyclyl group G_2, which group G_2 is

optionally substituted by 1, 2, 3, or 4 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, aminocarbonyl, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, hydroxy, (C_{1-8})alkoxy, halogen-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio, halogen-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkylthio, (C_{2-8})alkenyl and (C_{2-8})alkynyl;

R_3 is hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy; halogen-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio, halogen-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkylthio, (C_{2-8})alkenyl, or (C_{2-8})alkynyl;

R_4 is hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy, halogen-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio, halogen-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkylthio, (C_{2-8})alkenyl, or (C_{2-8})alkynyl;

R_5 is hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy, halogen-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio, halogen-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkylthio, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkoxy, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkylthio, (C_{2-8})alkenyl, or (C_{2-8})alkynyl;

or

R_4 and R_5, taken together, are -C(H)=C(H)-C(H)=C(H)- or a (C_{1-8})alkylene group, in which (C_{1-8})alkylene group 1 or 2 $-CH_2-$ ring members are optionally replaced with hetero ring members independently selected from the group, consisting of -N(H)-, -N[(C_{1-8})alkyl]-, -O-, -S-, -S(=O)- or $-S(=O)_2-$;

R_6 is (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, hydroxy-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl, mercapto-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl, amino-(C_{1-8})alkyl, *N*-(C_{1-4})alkyl-amino-(C_{1-8})alkyl, *N,N*-di(C_{1-4})alkyl-amino-(C_{1-8})alkyl, (C_{2-8})alkenyl, or (C_{2-8})alkynyl;

or

R_5 and R_6, taken together, are a (C_{1-4})alkylene group, in which (C_{1-4})alkylene group 1 $-CH_2-$ ring member is optionally replaced with a hetero ring member independently selected from the group, consisting of -N(H)-, -N[(C_{1-4})alkyl]-, -O-, -S-, -S(=O)- or $-S(=O)_2-$;

E_1 is $-C(R_7)(R_8)-$, or $-C(R_7)(R_8)-C(R_9)(R_{10})-$;

E_2 is $-C(R_{11})(R_{12})-$, or $-C(R_{11})(R_{12})-C(R_{13})(R_{14})-$;

either

each of R_7 and R_8 is independently selected from the group, consisting of hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl and (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl;

or

R_7 and R_8, taken together, are oxo or $-CH_2-CH_2-$;

either

each of R_9 and R_{10} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl and (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl;

or

R_9 and R_{10}, taken together, are oxo or $-CH_2-CH_2-$;

either

each of R_{11} and R_{12} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl and (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl;

or

R_{11} and R_{12}, taken together, are oxo or $-CR_{15}R_{16}-CR_{17}R_{18}-$

wherein R_{15}, R_{16}, R_{17} and R_{18} are independently selected from hydrogen and fluoro;

and

either

each of R_{13} and R_{14} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8})alkyl, halogen-(C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoxy-(C_{1-8})alkyl and (C_{1-8})alkylthio-(C_{1-8})alkyl;

or

R_{13} and R_{14}, taken together, are oxo or $-CH_2-CH_2-$.

2. A compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R_1 is hydrogen.

3. A compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R_2 is a 5- or 6-membered heteroaryl group in which structure 1, 2, 3, or 4 ring members are hetero ring members independently selected from the group consisiting of a nitrogen ring member, an oxygen ring member and a sulfur ring member, which group is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from the group, consisting of cyano, amino, aminocarbonyl, thiocarbamoyl, halogen, (C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, hydroxy, oxo, (C_{1-4})alkoxy, halogen-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio, halogen-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkoxy-(C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio-(C_{1-4})alkylthio, (C_{2-4})alkenyl, (C_{2-4})alkynyl, (C_{2-4})alkenoxy, and (C_{2-4})alkynoxy.

4. A compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R_3 is hydrogen.

5. A compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

X_1 is CH or N;

X_3 is CH or N;

X_4 is CR_4 or N;

X_5 is CR_5;

wherein one and not more than one of X_1, X_3 and X_4 is N;.

6. A compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R_4 is hydrogen, or halogen; and R_5 is hydrogen, or halogen.

7. A compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R_6 is (C_{1-3})alkyl, or halogen-(C_{1-3})alkyl.

8. A compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein E_1 is $-C(R_7)(R_8)-$ and

either

each of R_7 and R_8 is hydrogen;

or

R_7 and R_8, taken together, are oxo.

9. A compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein E_2 is $-C(R_{11})(R_{12})-$ and

either

each of R_{11} and R_{12} is independently selected from the group, consisting of hydrogen, (C_{1-3})alkyl and halogen-(C_{1-3})alkyl;

or

R_{11} and R_{12}, taken together, are oxo.

10. A compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is selected from the group consisting of:

5-Bromo-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3-methyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]-oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;

5-Chloro-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
5-Bromo-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
4,6-Dideutero-5-chloro-3-trideuteromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
5-Thiocarbamoyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoro-methyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
5-Cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;
4,6-Dideutero-5-chloro-3-trideuteromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [4-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
5-Chloro-pyridine-2-carboxylic acid [4-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [4-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;
5-Bromo-pyridine-2-carboxylic acid [5-(5-amino-3-fluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-6-chloro-pyridin-3-yl]-amide;
3-Amino-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
5-Chloro-4,6-dideuterio-3-trideuteriomethyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
5-Bromo-3-chloro-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amide;
3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

5-Methoxy-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

3-Amino-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

5-Difluoromethoxy-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

3-Chloro-5-difluoromethoxy-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

3,5-Dichloro-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

5-Fluoromethoxy-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

5-Methyl-pyrazine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

3-Chloro-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [4-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

3-Chloro-5-difluoromethoxy-pyridine-2-carboxylic acid [4-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [4-(5-amino-6,6-bis-fluoromethyl-3-methyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3-difluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4] oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3-difluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4] oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

3,5-Dimethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

3-Amino-5-(3-fluoro-propoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

3-Amino-5-(2-methoxy-ethyl)-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazine-2-carboxylic acid [6-((5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

3-Amino-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]amide;

3-Amino-5-(2,2-difluoro-ethyl)-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazine-2-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;
4-Chloro-1-difluoromethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;
6-Chloro-1-(2,2-difluoro-ethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide; and
6-Chloro-1-(2-methoxy-ethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid [6-(5-amino-3,6-dimethyl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide.

11. A compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

12. A compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment or prevention of Alzheimer's disease or mild cognitive impairment.

13. A compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment or prevention of insulin resistance, glucose intolerance, type 2 diabetes, obesity, hypertension, or diabetic complications.

14. A pharmaceutical composition comprising a compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as active pharmaceutical ingredient in association with at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

15. The use of a compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of Alzheimer's disease or mild cognitive impairment.

16. The use of a compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of insulin resistance, glucose intolerance, type 2 diabetes, obesity, hypertension, or diabetic complications.

17. A pharmaceutical combination comprising a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a second drug substance, for simultaneous or sequential administration.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/050395

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D413/14 C07D487/04 A61K31/5377 A61P25/00
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 A61K A61P

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)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	EP 2 360 155 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 24 August 2011 (2011-08-24) cited in the application the whole document	1-17
X,P	WO 2011/154431 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; TRABANCO-SUAREZ ANDRES AVELINO [ES]; RO) 15 December 2011 (2011-12-15)	1-17

☐ 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	Date of mailing of the international search report
28 February 2012	06/03/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bosma, Peter

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/050395

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2360155 A1	24-08-2011	CN 102186841 A	14-09-2011
		EP 2360155 A1	24-08-2011
		US 2011237576 A1	29-09-2011
		WO 2010047372 A1	29-04-2010
WO 2011154431 A1	15-12-2011	NONE	

Derivados Heterocíclicos Novedosos y Su Uso en el Tratamiento de Trastornos Neurológicos

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a derivados heterocíclicos novedosos y sus sales farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas de los mismos, combinaciones farmacéuticas de los mismos, y su uso como medicamentos, particularmente para el tratamiento de la neurodegeneración a través de la inhibición de la BACE- 1 o el tratamiento de la diabetes a través de la inhibición de la BACE- 2.

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa devastadora. Sus formas esporádicas afectan a una población de edad avanzada (aumento en la incidencia a en mayores de 75 años de edad), además, hay varias formas familiares con un comienzo de la enfermedad en la cuarta o quinta década de vida. Patológicamente, se caracteriza por la presencia de placas seniles extracelulares, y ovillos neurofibrilares intracelulares en el cerebro del paciente. El componente central de las placas seniles son pequeños péptidos amiloides 4 kDa. Que son generados por el procesamiento proteolítico de una proteína transmembrana grande, proteína precursora amiloide (PPA). La escisión de la PPA por la beta- secretasa (BACE- 1) libera el fragmento PPA- beta soluble, mientras que el extremo- C largo de 99 aminoácidos sigue unido a la membrana. Este fragmento C- terminal es posteriormente procesado proteolíticamente por la gamma- secretasa (un complejo multi- enzimatico de membrana) para generar péptidos amiloides de diversa longitud, principalmente 40 y 42 aminoácidos de longitud (J Hardy, Selkoe DJ (2002) Science, 297 (5580):353- 356).

Si, bajo condiciones patológicas, la generación de estos péptidos se produce a una tasa aumentada, o si su eliminación del cerebro se altera, el aumento de las concentraciones cerebrales de péptidos amiloides conduce a la formación de oligómeros, fibrillas y, finalmente, las placas (Farris W, (2007) Am.J. Pathol;. 171 (1) :241- 251). Se ha demostrado, que la deposición de los péptidos amiloides y las placas en el cerebro es el primer evento mensurable en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, y que es el desencadenante de la pérdida de sinapsis, contactos sinápticos, y neuronas (Grimmer T, (2009) Neurobiology of Aging, 30 (12) :1902- 1909). La atrofia cerebral causada por la pérdida masiva de neuronas es seguida por alteraciones en cognición, memoria, orientación y la capacidad para realizar las

tareas de la vida diaria, es decir, la demencia clínicamente manifiesta (Okello A, (2009) Neurología, 73 (10): 754 - 760).

BACE- 1, también conocido como Asp2 o Memapsin 2, es una proteasa aspártica de transmembrana altamente expresada en las neuronas. Se co- localiza con su sustrato PPA en el aparato de Golgi y compartimentos endocíticos (Willem M, Lammich S, Haass C (2009) Semin. Cell Dev.Biol; 20 (2) :175- 182). Los estudios *knock- out* en ratones han demostrado la ausencia de formación de péptidos amiloides, mientras que los animales estén sanos y fértiles (Ohno M, (2007) Neurobiol.Dis.; 26 (1) :134- 145). La ablación genética de la BACE- 1 en ratones que sobreexpresan PPA ha demostrado la ausencia de formación de placas y la reversión de los déficits cognitivos (Ohno M (2004) Neuron; 41 (1) :27- 33). Los niveles de la BACE- 1 son elevados en los cerebros de los pacientes esporádicos con Enfermedad de Alzheimer (Hampel H, Shen Y (2009) Scand. J. Clin. Lab. Invest.; 69 (1) :8- 12).

En conjunto, estos hallazgos sugieren que la inhibición de la BACE- 1 puede ser una estrategia terapéutica favorable para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La enzima de escisión de la proteína precursora del beta amiloide (BACE- 2) es una proteasa aspártica de transmembrana que es altamente expresada en células β pancreáticas y otros tejidos periféricos (Brian D. Bennett, Safura Babu- Khan, Richard Loeloff, Jean- Claude Louis, Eileen Curran, Martin Citron y Robert Vassar (2000) JJ. Biol. Chem. 275 (27) 20647- 20651). BACE- 2 está estrechamente relacionada con BACE- 1 o beta secretasa. Sin embargo, a pesar de las similitudes estructurales y de secuencia de la especificidad de sustrato de la BACE- 1 y BACE- 2 parecen ser diferentes. Mientras el péptido Aβ o β- amiloide es el principal sustrato de la BACE- 1, BACE- 2 no genera una u otra forma de Aβ (Vassar, R. Bennett, B.D, Babu- Khan, S. Kahn, S., Mendiaz, EA, Denis, P., Teplow, DB, Ross, S., Amarante, P., Loeloff, R., Luo, Y., Fisher, S. Fuller, J., Edenson, S., Lile, J. , Jarosinski, MA, Biere, AL, Curran, E., Burgess, T., Luis, JC, Collins, F., Treanor, J., Rogers, G. y M. Citron, (1999) Science 286, 735 hasta 741).

La proteína de transmembrana 27 (TMEM27 o colectrina) juega un papel importante en la proliferación de células β y secreción de insulina (Pinar Akpinar, Kuwajima Satoru, Jan Krutzfeldt, y Markus Stoffel (2005) Tmem27: *Cell Metabolism* 2(6) 385- 397) y ha sido identificada como un sustrato para la BACE- 2 (WO 2010/063718). Tmem27 existe como un dímero y el dominio extracelular se escinde y se desprende desde el plasma en una forma específica a células β. La sobreexpresión de Tmem27 de longitud completa, pero no la proteína truncada o soluble, aumenta la proliferación de células β, lo que sugiere que la

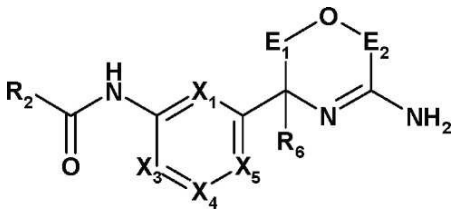
proteína de longitud completa se requiere para esta función biológica. Tcf1 (factor nuclear de hepatocitos- 1α, HNF- 1α) controla la transcripción de TMEM27. Los ratones con eliminación selectiva de Tcf1 presentan disminución de la masa de células β, y la precipitación de Tmem27 utilizando RNAi resulta en una reducción de la proliferación celular. Los ratones transgénicos con una expresión aumentada de Tmem27 en células β pancreáticas presentan un aumento de masa de células β en comparación con compañeros de jaula tipo silvestre. Estos datos indican que TMEM27 juega un papel en el control de la masa de células β y que la inhibición de la BACE- 2 que escinde TMEM27 podría ser útil para el tratamiento de la pérdida de masa y función de células β, la causa subyacente de la diabetes.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que la inhibición de la BACE- 2 puede ser una estrategia favorable terapéutica para el tratamiento y la prevención de los trastornos metabólicos relacionados con la disminución de la masa y/o función de células β, como la diabetes tipo 2.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con derivados heterocíclicos novedosos que tienen actividad inhibitoria la BACE, su preparación, su uso médico y con medicamentos que los comprenden.

Más particularmente, en un primer aspecto, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula



(I),

en la cual

cualquiera

X_1 es CR_1 ó N;

X_3 es CR_3 ó N;

X_4 es CR_4 ó N;

X_5 es CR_5 ó N;

en donde al menos uno de X_1, X_3, X_4 y X_5 es N y no más de 2 entre X_1, X_3, X_4 y X_5

son N;

ó

X_1 es CR_1 ó N;

X_3 es CR_3, N ó S;

X_4 es un enlace;

X_5 es CR_5, N ó S;

en donde al menos uno de X_1, X_3 y X_5 es N ó S, no más de 2 entre X_1, X_3 y X_5 son N y no más de 1 entre X_3 y X_5 son S;

R_1 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxilo, halógeno- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio, halógeno- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquiltio, (C_{2-8})alquenilo, ó (C_{2-8})alquinilo;

R_2 es un grupo G_1 arilo, heteroarilo ó heterocíclico no aromático, tal grupo G_1 es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo, que consta de ciano, amino, amino- (C_{1-8})alquilo, N- (C_{1-4})alquil- amino- (C_{1-8})alquilo, *N,N- di*(C_{1-4})alquil- amino- (C_{1-8})alquilo, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, hidroxilo, oxo, (C_{1-8})alcoxilo, halógeno- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio, halógeno- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo, (C_{3-8})cicloalquil- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquiltio, (C_{2-8})alquenilo, (C_{2-8})alquinilo, (C_{2-8})alquenoxilo, (C_{2-8})alquinoxilo y un grupo G_2 (C_{3-8})cicloalquilo, arilo, heteroarilo ó heterocíclico no aromático, tal grupo G_2 es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo, que consta de ciano, aminocarbonilo, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, hidroxilo, (C_{1-8})alcoxilo, halógeno- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio, halógeno- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquiltio, (C_{2-8})alquenilo y (C_{2-8})alquinilo;

R_3 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxilo; halógeno- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio, halógeno- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquiltio, (C_{2-8})alquenilo, ó (C_{2-8})alquinilo;

R_4 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxilo, halógeno- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio, halógeno- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquiltio, (C_{2-8})alquenilo, ó (C_{2-8})alquinilo;

R_5 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxilo, halógeno- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio, halógeno- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquiltio, (C_{2-8})alquenilo, ó (C_{2-8})alquinilo;

ó

R_4 y R_5, tomados juntos, son - C(H)=C(H)- C(H)=C(H)- ó un grupo (C_{1-8})alquileno, en cuyo grupo (C_{1-8})alquileno 1 ó 2 – miembros cíclicos de CH_2- son opcionalmente reemplazados por miembros heterocíclicos independientemente seleccionados a partir del grupo, que consta de - N(H)- , - N[(C_{1-8})alquil]- , - O- , - S- , - S(=O)- ó - S(=O)2- ;

R_6 es (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, hidroxi- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo, mercapto- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo, amino- (C_{1-8})alquilo, *N*- (C_{1-4})alquil- amino- (C_{1-8})alquilo, *N,N*- di(C_{1-4})alquil- amino- (C_{1-8})alquilo, (C_{2-8})alquenilo, ó (C_{2-8})alquinilo;

ó

R_5 y R_6, tomados juntos, son un grupo (C_{1-4})alquileno, en cuyo grupo (C_{1-4})alquileno 1 miembro cíclico - CH2- es opcionalmente reemplazado por un miembro heterocíclico independientemente seleccionado a partir del grupo, que consta de - N(H)- , - N[(C_{1-4})alquilo]- , - O- , - S- , - S(=O)- ó - $S(=O)_2$- ;

E_1 es - $C(R_7)(R_8)$- , ó - $C(R_7)(R_8)$- $C(R_9)(R_{10})$- ;

E_2 es - $C(R_{11})(R_{12})$- , ó - $C(R_{11})(R_{12})$- $C(R_{13})(R_{14})$- ;

cualquiera

cada uno de R_7 y R_8 es independientemente seleccionado a partir del grupo, que consta de hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquil y (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo;

ó

R_7 y R_8, tomados juntos, son oxo ó - CH_2- CH_2- ;

cualquiera

cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente seleccionado a partir del grupo, que consta de hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo y (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo;

ó

R_9 y R_{10}, tomados juntos, son oxo ó - CH_2- CH_2- ;

cualquiera

cada uno de R_{11} y R_{12} es independientemente seleccionado a partir del grupo, que consta de hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo y (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo;

ó

R_{11} y R_{12}, tomados juntos, son oxo ó - $CR_{15}R_{16}$- $CR_{17}R_{18}$-

en donde R_{15}, R_{16}, R_{17} y R_{18} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno y fluoro;

y

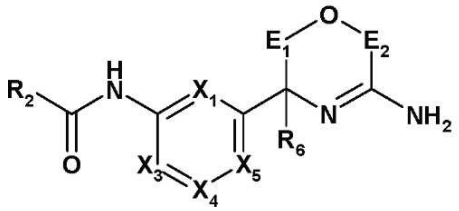
cualquiera

cada uno de R_{13} y R_{14} es independientemente seleccionado a partir del grupo, que consta de hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo y (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquil;

ó

R_{13} y R_{14}, tomados juntos, son oxo ó - CH_2- CH_2- ; ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un segundo aspecto, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula



(I),

en la cual

cualquiera

X_1 es CR_1 ó N;

X_3 es CR_3 ó N;

X_4 es CR_4 ó N;

X_5 es CR_5 ó N;

en donde al menos uno de X_1, X_3, X_4 y X_5 es N y no más de 2 entre X_1, X_3, X_4 y X_5

son N;

ó

X_1 es CR_1 ó N;

X_3 es CR_3, N ó S;

X_4 es un enlace;

X_5 es CR_5, N ó S;

en donde al menos uno de X_1, X_3 y X_5 es N ó S, no más de 2 entre X_1, X_3 y X_5 son N y no más de 1 entre X_3 y X_5 son S;

R_1 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxilo, halógeno- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio, halógeno- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquiltio, (C_{2-8})alquenilo, ó (C_{2-8})alquinilo;

R_2 es un grupo G_1 arilo, heteroarilo ó heterocíclico no aromático, tal grupo G_1 es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo, que consta de ciano, amino, amino- (C_{1-8})alquilo, *N*- (C_{1-4})alquil- amino- (C_{1-8})alquilo, *N,N*- di(C_{1-4})alquil- amino- (C_{1-8})alquilo, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, hidroxilo, oxo, (C_{1-8})alcoxilo, halógeno- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio, halógeno- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo, (C_{3-8})cicloalquil- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquiltio, (C_{2-8})alquenilo, (C_{2-8})alquinilo, (C_{2-8})alquenoxilo, (C_{2-8})alquinoxilo y un grupo G_2 (C_{3-8})cicloalquilo, arilo, heteroarilo ó heterocíclico no aromático, tal grupo G_2 es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, aminocarbonilo, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, hidroxilo, (C_{1-8})alcoxilo, halógeno- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio, halógeno- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquiltio, (C_{2-8})alquenilo y (C_{2-8})alquinilo;

R_3 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxilo; halógeno- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio, halógeno- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquiltio, (C_{2-8})alquenilo, ó (C_{2-8})alquinilo;

R_4 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxilo, halógeno- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio, halógeno- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquiltio, (C_{2-8})alquenilo, ó (C_{2-8})alquinilo;

R_5 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxilo, halógeno- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio, halógeno- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquiltio, (C_{2-8})alquenilo, ó (C_{2-8})alquinilo;

ó

R_4 y R_5, tomados juntos, son - C(H)=C(H)- C(H)=C(H)- ó un grupo (C_{1-8})alquileno, en cuyo grupo (C_{1-8})alquileno 1 ó 2 miembros cíclicos de - CH_2- son opcionalmente reemplazados por miembros heterocíclicos independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de - N(H)- , - N[(C_{1-8})alquil]- , - O- , - S- , - S(=O)- ó - $S(=O)_2$- ;

R_6 es hidrógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, hidroxi- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo, mercapto- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo, amino- (C_{1-8})alquilo, *N*- (C_{1-4})alquil- amino- (C_{1-8})alquilo, *N,N*- di(C_{1-4})alquil- amino- (C_{1-8})alquilo, (C_{2-8})alquenilo, ó (C_{2-8})alquinilo;

ó

R_5 y R_6 tomados juntos, son un grupo (C_{1-4})alquileno, en cuyo grupo (C_{1-4})alquileno 1 miembro cíclico - CH_2- es opcionalmente reemplazado por un miembro heterocíclico independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de - N(H)- , - N[(C_{1-4})alquil]- , - O- , - S- , - S(=O)- ó - $S(=O)_2$- ;

E_1 es - $C(R_7)(R_8)$- , ó - $C(R_7)(R_8)$- $C(R_9)(R_{10})$- ;

E_2 es - C(Rn)(R_{12})- , ó - C(Rn)(R_{12})- $C(R_{13})(R_{14})$- ;

cualquiera

cada uno de R_7 y R_8 es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo y (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo;

ó

R_7 y R_8, tomados juntos, son oxo ó - CH_2- CH_2- ;

cualquiera

cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo y (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo;

ó

R_9 y R_{10} tomados juntos son oxo ó - CH_2- CH_2- ;

cualquiera

cada uno de R_{11} y R_{12} es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo y (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo;

ó

R_{11} y R_{12}, tomados juntos, son oxo ó - $CR_{15}R_{16}$- $CR_{17}R_{18}$-

en donde R_{15}, R_{16}, R_{17} y R_{18} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno y fluoro;

y

cualquiera

cada uno de R_{13} y R_{14} es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo y (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo;

ó

R_{13} y R_{14}, tomados juntos, son oxo ó - CH_2- CH_2- ; ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

DEFINICIONES

Halógeno denota flúor, cloro, bromo ó yodo.

Una fracción o grupo halogenado, tal como halógeno alquilo, puede ser mono- , poli- ó per- halogenado.

Un grupo, anillo o fracción arilo es un grupo, anillo o fracción naftilo ó fenilo .

Un grupo, anillo o fracción heteroarilo es una estructura monocíclica aromática de 5 o 6 miembros, en cuya estructura 1, 2, 3 ó 4 miembros cíclicos son miembros heterocíclicos independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de un miembro cíclico de nitrógeno, un miembro cíclico de oxígeno y un miembro cíclico de azufre, tal como furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo ó piridilo; ó una estructura bicíclica

aromática de 9 o 10 miembros, en la cual 1, 2, 3, 4 ó 5 miembros cíclicos son miembros heterocíclicos independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de un miembro cíclico de nitrógeno, un miembro cíclico de oxígeno y un miembro cíclico de azufre. Los anillos fusionados que completan los grupos bicíclicos pueden contener solamente átomos de carbono y pueden ser saturados, parcialmente saturados, ó no saturados. Grupos heteroarilo que son bicíclicos incluyen al menos un anillo completamente aromático pero el otro anillo fusionado puede ser aromático o no- aromático. Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, benzofuranilo, benzotiofenilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, pirazolopiridinilo, quinolinilo y pirrolopirazina (en particular pirrolo[$_{2,3}$- b]pirazina). El radical heteroarilo puede ser enlazado vía un átomo o heteroátomo de carbono.

Un grupo, anillo o fracción heterocíclico no aromático es una estructura cíclica no aromática de 4- , 5- , 6- ó 7- miembros, en la cual 1, 2 ó 3 miembros cíclicos son miembros heterocíclicos independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de un miembro cíclico de nitrógeno, un miembro cíclico de oxígeno y un miembro cíclico de azufre, tal como azetidinilo, oxetanilo, pirrolinilo, pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, piperidilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo ó perhidroazepinilo.

Cualquier grupo o fracción que contiene carbono no cíclico con más de 1 átomo de carbono es de cadena lineal o ramificada.

Los términos "alcoxilo", "alquenoxilo" y "alquinoxilo" respectivamente denotan grupos alquilo, alquenilo y alquinilo cuando están enlazados por oxígeno.

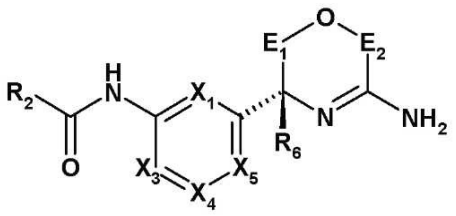
Un grupo "N,N- di(C_{1-4})alquil- amino- (C_{1-8})alquilo" puede contener dos fracciones (C_{1-4}) idénticas o diferentes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) como se definió anteriormente en la presente y composiciones farmacéuticas de los mismos que pueden ser útiles en el tratamiento ó prevención de enfermedades, condiciones y/o trastornos modulados por la inhibición de la BACE.

Por cuenta de uno o más átomos de carbón asimétricos, que pueden estar presentes en un compuesto de la fórmula I, un compuesto correspondiente de la fórmula I puede existir en forma pura ópticamente activa ó en forma de una mezcla de isómeros ópticos, ej. en forma de una mezcla racémica. Todos estos isómeros ópticos puros y todas sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, son parte de la presente invención.

En una realización, por lo tanto la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula

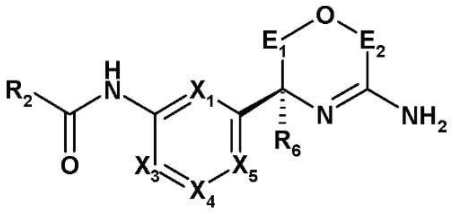


(Ia),

en la cual

E_1, E_2, R_2, R_6, X_1, X_3, X_4 y X_5 son como se definieron anteriormente en la presente en relación en la fórmula I, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, por lo tanto la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula



(Ib),

en la cual

E_1, E_2, R_2, R_6, X_1, X_3, X_4 y X_5 son como se definió anteriormente en la presente en relación en la fórmula I, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un éstereoisómero aislado en donde el compuesto tiene un éstereocentro y el éstereoisómero tiene la configuración R.

En una realización, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un éstereoisómero aislado en donde el compuesto tiene un éstereocentro y el éstereoisómero tiene la configuración S.

En una realización, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un éstereoisómero aislado en donde el compuesto tiene dos éstereocentros y el éstereoisómero tiene la configuración RR.

En una realización, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un éstereoisómero aislado en donde el compuesto tiene dos éstereocentros y el éstereoisómero tiene la configuración RS.

En una realización, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un éstereoisómero aislado en donde el compuesto tiene dos éstereocentros y el éstereoisómero tiene la configuración SR.

En una realización, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un éstereoisómero aislado en donde el compuesto tiene dos éstereocentros y el éstereoisómero tiene la configuración SS.

En una realización, se proporciona un compuesto de los Ejemplos, en donde el compuesto tiene uno o dos éstereocentros, como una mezcla racémica.

Como se utiliza en la presente, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza en la presente, el término "isómero óptico " ó "éstereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones éstereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede fijarse en un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros ó racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de éstereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. "Diastereoisómeros" son éstereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero los cuales no son imágenes especulares entre sí. La éstereoquímica absoluta se especifica según el sistema R- S de Cahn- lngold- Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la éstereoquímica en cada carbono quiral puede ser especificada por cualquiera R ó S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) ó (-) dependiendo de la dirección (dextro- ó levorotatoria) que rotan el plano de luz polarizada según la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y por lo tanto pueden dar origen a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas éstereoisoméricas que pueden definirse, en términos de éstereoquímica absoluta, como (R)- ó (S)- . La presente invención incluye todos estos isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas de intermedios. Los isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos pueden prepararse utilizando sintones quirales ó reactivos quirales, ó pueden resolverse utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede tener configuración E ó Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans- .

Un compuesto de la fórmula I puede existir en forma tautomérica. Todos estos tautómeros son parte de la presente invención.

Un compuesto de la fórmula I puede existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo, un compuesto alcalino en forma de sal de adición de ácido o un compuesto ácido en forma de una sal con una base. Todos estos compuestos libres y las sales son parte de la presente invención.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id y Ie en forma libre. En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id y Ie tal como se define en este documento, en forma de sal. En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id y Ie tal como se define en este documento, en forma de sal de adición de ácido. En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id y Ie tal como se define en este documento, en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id y Ie tal como se define en este documento, en forma de clorhidrato de sal. En otra realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos de los ejemplos en forma libre. En otra realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos de los ejemplos en forma de sal. En otra realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos de los ejemplos en forma de sal de adición de ácido. En otra realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos de los ejemplos en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos de los ejemplos en forma de sal de clorhidrato.

Como se utilizan en la presente, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o sal de adición de base de un compuesto de la invención. "Sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la eficacia biológica y propiedades de los compuestos de esta invención, y que por lo general no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o sales de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

Sales de adición farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/ hidrobromuro, bicarbonato /carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato , gluceptato, gluconato,

glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, laurilsulfato lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato / fosfato de hidrógeno/ dihidrogenfosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Ácidos inorgánicos de los que las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Ácidos orgánicos a partir de los cuales las sales que se pueden deriver incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico y ácido sulfosalicílico. Sales de bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases orgánicas e inorgánicas. Bases inorgánicas de las cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, zinc, hierro, plata, y cobre, sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas de las cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto precursor, una fracción alcalina o ácida, por métodos químicos convencionales. Por lo general, estas sales se pueden preparar por reacción de formas ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (por ejemplo, hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, K o similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo es deseable, siempre que sea posible. Listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en " Remington's Pharmaceutical Sciences", 20 edición, Mack Publishing Company, Easton, PA, (1985), y en " Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley- VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Cuando ambos un grupo básico y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwiteriónicas.

Además, los compuestos del presente invento, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de sus hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el solvente utilizado para cristalización. Diferentes formas cristalinas pueden estar presentes. Los compuestos del presente invento pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solvatos farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que el invento incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas.. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto del presente invento (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas solventes. Tales moléculas solventes son aquellas comúnmente utilizadas en el estado de la técnica farmacéutica, las cuales son conocidas por ser inocuas para el receptor, ej., agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula solvente es agua.

Los compuestos del presente invento, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por diseño formar polimorfos. Todos los polimorfos son parte de la presente invención.

La presente invención incluye todos los compuestos isotopo- rotulados farmacéuticamente aceptables de la fórmula I, en donde uno o más de un átomo es/son sustituidos por uno o más de un átomo con el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente, el átomo por lo general se encuentra en la naturaleza. Ejemplos de tales isótopos son aquellos de carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C o ^{14}C, cloro, tal como ^{36}Cl, flúor, tal como ^{18}F, bromo, tal como ^{76}Br, hidrógeno, como ^{2}H o ^{3}H, yodo, tal como ^{123}I, ^{124}I , ^{125}I o ^{131}I, nitrógeno, tal como ^{13}N o ^{15}N, oxígeno, tal como ^{15}O, ^{17}O ó ^{18}O, fósforo, tales como ^{32}P, o azufre, tal como ^{35}S. Un compuesto isótopo rotulado de la fórmula I puede prepararse por un procedimiento análogo al descrito en los ejemplos o mediante una técnica convencional conocida por los expertos en la técnica utilizando un reactivo isotópicamente rotulado apropiado o material de inicio. La incorporación de un isótopo más pesado, como el ^{2}H (deuterio o D), puede proporcionar una mayor estabilidad metabólica a un compuesto de la fórmula I, que puede dar lugar a, por ejemplo, un aumento en la vida media *in vivo* del compuesto o en requerimientos de dosificación reducida. Ciertos compuestos isotopo-rotulados de la fórmula I, por ejemplo los que incorporan un isótopo radiactivo, como ^{3}H o ^{14}C, se pueden utilizar en estudios de distribución de fármacos o sustratos en tejidos. Los compuestos de la fórmula I con un isótopo emisor de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{13}N o

^{15}O, pueden ser útiles en estudios de tomografía de emisión de positrones (TEP) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), por ejemplo, para examinar ocupaciones sustrato- receptor.

Solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O, d_6- acetona, d_6- DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, o Ie que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co- cristales con formadores de co- cristales apropiados. Estos co- cristales pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, o Ie, mediante procedimientos de formación de co- cristales conocidos. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co- sublimación, co- fundición, o poner en contacto en solución los compuestos de la fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, o Ie, con el formador de co- cristales bajo condiciones de cristalización y aislamiento de co- cristales así formados. Formadores de co- cristales apropiados incluyen aquellos descritos en WO 2004/078163. Por lo tanto la invención además proporciona co- cristales que comprenden un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, o Ie.

En ciertas realizaciones, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id ó Ie, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la cual:

(1) X_1 es CR_1 ó N;

X_3 es CR_3 ó N;

X_4 es CR_4 ó N;

X_5 es CR_5;

en donde al menos uno de X_1, X_3 y X_4 es N y no más de 2 entre X_1, X_3 y X_4 son N.

(2) X_1 es CH ó N;

X_3 es CH ó N;

X_4 es CR_4 ó N;

X_5 es CR_5;

en donde uno y no más de uno de X_1, X_3 y X_4 es N;

(3) X_1 es N; X_3 es CR_3; X_4 es CR_4; y X_5 es CR_5.

(4) X_1 es CR_1; X_3 es N; X_4 es CR_4; y X_5 es CR_5.

(5) X_1 es CR_1; X_3 es CR_3; X_4 es N; y X_5 es CR_5.

(6) X_1 es CR_1; X_3 es CR_3; X_4 es CR_4; y X_5 es N.

(7) X_1 es N; X_3 es N; X_4 es CR_4; y X_5 es CR_5.

(8) X_1 es N; X_3 es CR_3; X_4 es N; y X_5 es CR_5.

(9) X_1 es N; X_3 es CR_3; X_4 es CR_4; y X_5 es N.

(10) X_1 es CR_1; X_3 es N; X_4 es N; y X_5 es CR_5.

(11) X_1 es CR_1; X_3 es N; X_4 es CR_4; y X_5 es N.

(12) X_1 es CR_1; X_3 es CR_3; X_4 es N; y X_5 es N.

(13) R_1 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxilo, halógeno- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio, halógeno- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquiltio, (C_{2-8})alquenilo, ó (C_{2-8})alquinilo.

(14) R_1 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alcoxilo, ó halógeno- (C_{1-4})alcoxilo.

(15) R_1 es hidrógeno.

(16) R_2 es un grupo G_1 arilo ó heteroarilo, tal grupo G_1 es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, amino- (C_{1-6})alquilo, (C_{1-6})alquil- amino- (C_{1-6})alquilo, di(C_{1-4})alquil- amino- (C_{1-6})alquilo, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, (C_{1-6})alquilo, halógeno- (C_{1-6})alquilo, hidroxilo, oxo, (C_{1-6})alcoxilo, halógeno- (C_{1-6})alcoxilo, (C_{1-6})alquiltio, halógeno- (C_{1-6})alquiltio, (C_{1-6})alcoxi- (C_{1-6})alquilo, (C_{3-6})cicloalquil- (C_{1-6})alcoxilo, (C_{1-6})alcoxi- (C_{1-6})alcoxilo, (C_{1-6})alcoxi- (C_{1-6})alquiltio, (C_{1-6})alquiltio- (C_{1-6})alquilo, (C_{1-6})alquiltio- (C_{1-6})alcoxilo, (C_{1-6})alquiltio- (C_{1-6})alquiltio, (C_{2-6})alquenilo, (C_{2-6})alquinilo, (C_{2-6})alquenoxilo, (C_{2-6})alquinoxilo y un grupo G_2 no aromático (C_{3-6})cicloalquilo, arilo, heteroarilo ó heterocíclico, tal grupo G_2 es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, aminocarbonilo, halógeno, (C_{1-6})alquilo, halógeno- (C_{1-6})alquilo, hidroxilo, (C_{1-6})alcoxilo, halógeno- (C_{1-6})alcoxilo, (C_{1-6})alquiltio, halógeno- (C_{1-6})alquiltio, (C_{1-6})alcoxi- (C_{1-6})alquilo, (C_{1-6})alcoxi- (C_{1-6})alcoxilo, (C_{1-6})alcoxi- (C_{1-6})alquiltio, (C_{1-6})alquiltio- (C_{1-6})alquilo, (C_{1-6})alquiltio- (C_{1-6})alcoxilo, (C_{1-6})alquiltio- (C_{1-6})alquiltio, (C_{2-6})alquenilo y (C_{2-6})alquinilo.

(17) R_2 es un grupo heteroarilo, el cual es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, amino- (C_{1-6})alquilo, (C_{1-6})alquil- amino- (C_{1-6})alquilo, di(C_{1-4})alquil- amino- $(C_{1-}$

$_6$)alquilo, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, (C_1-$_6$)alquilo, halógeno- (C_1-$_6$)alquilo, hidroxilo, oxo, (C_1-$_6$)alcoxilo, halógeno- (C_1-$_6$)alcoxilo, (C_1-$_6$)alquiltio, halógeno- (C_1-$_6$)alquiltio, (C_1-$_6$)alcoxi- (C_1-$_6$)alquilo, (C_3-$_6$)cicloalquil- (C_1-$_6$)alcoxilo, (C_1-$_6$)alcoxi- (C_1-$_6$)alcoxilo, (C_1-$_6$)alcoxi- (C_1-$_6$)alquiltio, (C_1-$_6$)alquiltio- (C_1-$_6$)alquilo, (C_1-$_6$)alquiltio- (C_1-$_6$)alcoxilo, (C_1-$_6$)alquiltio- (C_1-$_6$)alquiltio, (C_2-$_6$)alquenilo, (C_2-$_6$)alquinilo, (C_2-$_6$)alquenoxilo, (C_2-$_6$)alquinoxilo.

(18) R_2 es un grupo heteroarilo bicíclico de 9- ó 10- miembros, el cual es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, amino- (C_1-$_6$)alquilo, (C_1-$_6$)alquil- amino- (C_1-$_6$)alquilo, di(C_1-$_4$)alquil- amino- (C_1-$_6$)alquilo, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, (C_1-$_6$)alquilo, halógeno- (C_1-$_6$)alquilo, hidroxilo, oxo, (C_1-$_6$)alcoxilo, halógeno- (C_1-$_6$)alcoxilo, (C_1-$_6$)alquiltio, halógeno- (C_1-$_6$)alquiltio, (C_1-$_6$)alcoxi- (C_1-$_6$)alquilo, (C_3-$_6$)cicloalquil- (C_1-$_6$)alcoxilo, (C_1-$_6$)alcoxi- (C_1-$_6$)alcoxilo, (C_1-$_6$)alcoxi- (C_1-$_6$)alquiltio, (C_1-$_6$)alquiltio- (C_1-$_6$)alquilo, (C_1-$_6$)alquiltio- (C_1-$_6$)alcoxilo, (C_1-$_6$)alquiltio- (C_1-$_6$)alquiltio, (C_2-$_6$)alquenilo, (C_2-$_6$)alquinilo, (C_2-$_6$)alquenoxilo, (C_2-$_6$)alquinoxilo.

(19) R_2 es un grupo heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 ó miembros, el cual es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, halógeno, (C_1-$_4$)alquilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, oxo, (C_1-$_4$)alcoxilo y halógeno- (C_1-$_4$)alcoxilo.

(20) R_2 es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros en cuya estructura 1, 2, 3, ó 4 miembros cíclicos son miembros heterocíclicos independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de un miembro cíclico de nitrógeno, un miembro cíclico de oxígeno y un miembro cíclico de azufre, tal grupo es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, (C_1-$_4$)alquilo, halógeno- (C_1-$_4$)alquilo, hidroxilo, oxo, (C_1-$_4$)alcoxilo, halógeno- (C_1-$_4$)alcoxilo, (C_1-$_4$)alquiltio, halógeno- (C_1-$_4$)alquiltio, (C_1-$_4$)alcoxi- (C_1-$_4$)alquilo, (C_3-$_4$)cicloalquil- (C_1-$_4$)alcoxilo, (C_1-$_4$)alcoxi- (C_1-$_4$)alcoxilo, (C_1-$_4$)alcoxi- (C_1-$_4$)alquiltio, (C_1-$_4$)alquiltio- (C_1-$_4$)alquilo, (C_1-$_4$)alquiltio- (C_1-$_4$)alcoxilo, (C_1-$_4$)alquiltio- (C_1-$_4$)alquiltio, (C_2-$_4$)alquenilo, (C_2-$_4$)alquinilo, (C_2-$_4$)alquenoxilo, y (C_2-$_4$)alquinoxilo.

(21) R_2 es un grupo heteroarilo de 6 miembros en cuya estructura 1, 2, 3, ó 4 miembros cíclicos son miembros heterocíclicos independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de un miembro cíclico de nitrógeno, un miembro cíclico de oxígeno y un miembro cíclico de azufre, tal grupo es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes

independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, hidroxilo, oxo, (C_{1-4})alcoxilo, halógeno- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alquiltio, halógeno- (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquilo, (C_{3-4})cicloalquil- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquiltio, (C_{2-4})alquenilo, (C_{2-4})alquinilo, (C_{2-4})alquenoxilo, y (C_{2-4})alquinoxilo.

(22) R_2 es un grupo heteroarilo de 6 miembros en cuya estructura 1, 2, 3, ó 4 miembros cíclicos son miembros heterocíclicos independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de un miembro cíclico de nitrógeno, un miembro cíclico de oxígeno y un miembro cíclico de azufre, tal grupo es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, hidroxilo, oxo, (C_{1-4})alcoxilo y halógeno- (C_{1-4})alcoxilo.

(23) R_2 es un grupo piridilo ó pirazinilo el cual es opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, hidroxilo, oxo, (C_{1-4})alcoxilo, halógeno- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alquiltio, halógeno- (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquilo, (C_{3-4})cicloalquil- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquiltio, (C_{2-4})alquenilo, (C_{2-4})alquinilo, (C_{2-4})alquenoxilo, y (C_{2-4})alquinoxilo.

(24) R_2 es un grupo piridilo ó pirazinilo el cual es opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, hidroxilo, oxo, (C_{1-4})alcoxilo y halógeno- (C_{1-4})alcoxilo.

(25) R_2 es un grupo piridin- 2- ilo ó pirazin- 2- ilo el cual es opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, hidroxilo, oxo, (C_{1-4})alcoxilo, halógeno- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alquiltio, halógeno- (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquilo, (C_{3-4})cicloalquil- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquiltio, (C_{2-4})alquenilo, (C_{2-4})alquinilo, (C_{2-4})alquenoxilo, y (C_{2-4})alquinoxilo.

(26) R_2 es un grupo piridin- 2- ilo ó pirazin- 2- ilo el cual es opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, hidroxilo, oxo, (C_{1-4})alcoxilo y halógeno- (C_{1-4})alcoxilo.

(27) R_2 es un grupo piridin- 2- ilo ó pirazin- 2- ilo el cual es opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, fluoro, bromo, cloro, hidroxilo, oxo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo y triflurometoxilo.

(28) R_2 es un grupo piridilo ó pirazinilo el cual es sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes es localizado en la posición para del grupo piridilo ó pirazinilo con relación al enlazador de amida y en donde los sustituyentes son independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, hidroxilo, oxo, (C_{1-4})alcoxilo, halógeno- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alquiltio, halógeno- (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquilo, (C_{3-4})cicloalquil- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquiltio, (C_{2-4})alquenilo, (C_{2-4})alquinilo, (C_{2-4})alquenoxilo, y (C_{2-4})alquinoxilo.

(29) R_2 es un grupo piridilo ó pirazinilo el cual es sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes es localizado en la posición *para* del grupo piridilo ó pirazinilo con relación al enlazador de amida y en donde los sustituyentes son independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, hidroxilo, oxo, (C_{1-4})alcoxilo y halógeno- (C_{1-4})alcoxilo.

(30) R_2 es un grupo piridin- 2- ilo ó pirazin- 2- ilo el cual es sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes es localizado en la posición *para* del grupo piridin- 2- ilo ó pirazin- 2- ilo con relación al enlazador de amida y en donde los sustituyentes son independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, hidroxilo, oxo, (C_{1-4})alcoxilo y halógeno- (C_{1-4})alcoxilo.

(31) R_2 es un grupo piridilo ó pirazinilo el cual es sustituido por 2 ó 3 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes es localizado en la posición *para* y uno de los sustituyentes es localizado en la posición orto del grupo piridilo ó pirazinilo con relación al enlazador de amida y en donde los sustituyentes son independientemente seleccionados a partir del grupo

que consta de ciano, amino, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, hidroxilo, oxo, (C_{1-4})alcoxilo, halógeno- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alquiltio, halógeno- (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquilo, (C_{3-4})cicloalquil- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquiltio, (C_{2-4})alquenilo, (C_{2-4})alquinilo, (C_{2-4})alquenoxilo, y (C_{2-4})alquinoxilo.

(32) R_2 es un grupo piridilo ó pirazinilo group el cual es sustituido por 2 ó 3 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes es localizado en la posición *para* y uno de los sustituyentes es localizado en la posición orto del grupo piridilo ó pirazinilo con relación al enlazador de amida y en donde los sustituyentes son independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, hidroxilo, oxo, (C_{1-4})alcoxilo y halógeno- (C_{1-4})alcoxilo.

(33) R_2 es un grupo piridin- 2- ilo ó pirazin- 2- ilo el cual es sustituido por 2 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes es localizado en la posición *para* y uno de los sustituyentes es localizado en la posición *orto* del grupo piridin- 2- ilo ó pirazin- 2- ilo con relación al enlazador de amida y en donde los sustituyentes son independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, hidroxilo, oxo, (C_{1-4})alcoxilo y halógeno- (C_{1-4})alcoxilo.

(34) R_2 es un grupo piridin- 2- ilo ó pirazin- 2- ilo el cual es sustituido por 2 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes es localizado en la posición *para* y uno de los sustituyentes es localizado en la posición *orto* del grupo piridin- 2- ilo ó pirazin- 2- ilo con relación al enlazador de amida y en donde los sustituyentes son independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, fluoro, bromo, cloro, hidroxilo, oxo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo y triflurometoxilo.

(35) R_3 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alcoxilo, halógeno- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alquiltio, halógeno- (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquiltio, (C_{2-4})alquenilo, ó (C_{2-4})alquinilo.

(36) R_3 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alcoxilo, ó halógeno- (C_{1-4})alcoxilo.

(37) R_3 es hidrógeno.

(38) R_4 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alcoxilo, halógeno- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alquiltio, halógeno- (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquiltio, (C_{2-4})alquenilo, ó (C_{2-4})alquinilo.

(39) R_4 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alcoxilo, ó halógeno- (C_{1-4})alcoxilo.

(40) R_4 es hidrógeno ó halógeno.

(41) R_4 es hidrógeno.

(42) R_4 es fluoro.

(43) R_5 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alcoxilo, halógeno- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alquiltio, halógeno- (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquiltio, (C_{2-4})alquenilo, ó (C_{2-4})alquinilo.

(44) R_5 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alcoxilo, ó halógeno- (C_{1-4})alcoxilo.

(45) R_5 es hidrógeno ó halógeno.

(46) R_5 es hidrógeno ó fluoro.

(47) R_5 es halógeno.

(48) R_5 es fluoro;

(49) R_5 es hidrógeno.

(50) R_6 es hidrógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, hidroxi- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquilo, mercapto- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquilo, amino- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alquil- amino- (C_{1-4})alquilo, di(C_{1-4})alquil- amino- (C_{1-4})alquilo, (C_{2-4})alquenilo, ó (C_{2-4})alquinilo.

(51) R_6 es (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, hidroxi- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquilo, mercapto- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquilo, amino- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alquil- amino- (C_{1-4})alquilo, di(C_{1-4})alquil- amino- (C_{1-4})alquilo, (C_{2-4})alquenilo, ó (C_{2-4})alquinilo.

(52) R_6 es (C_{1-3})alquilo ó halógeno- (C_{1-3})alquilo.

(53) R_6 es (C_{1-3})alquilo ó fluoro- (C_{1-3})alquilo.

(54) R_6 es metilo, fluorometilo, difluorometilo ó trifluorometilo.

(55) E_1 es - $C(R_7)(R_8)$- , ó - $C(R_7)(R_8)$- $C(R_9)(R_{10})$- .

(56) E_1 es - $C(R_7)(R_8)$- .

(57) E_2 es - $C(R_{11})(R_{12})$- , ó - $C(R_{11})(R_{12})$- $C(R_{13})(R_{14})$- .

(58) E_2 es - $C(R_{11})(R_{12})$- .

(59) cualquiera

cada uno de R_7 y R_8 es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo y (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo;

ó

R_7 y R_8, tomados juntos, son oxo ó - CH_2- CH_2- .

(60) cualquiera

cada uno de R_7 y R_8 es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-3})alquilo y halógeno- (C_{1-3})alquilo;

ó

R_7 y R_8, tomados juntos, son oxo ó - CH_2- CH_2- .

(61) cualquiera

cada uno de R_7 y R_8 es hidrógeno;

ó

R_7 y R_8, tomados juntos, son oxo.

(62) cada uno de R_7 y R_8 es hidrógeno.

(63) cualquiera

cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo y (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo;

ó

R_9 y R_{10}, tomados juntos, son oxo ó - CH_2- CH_2- .

(64) cada uno de R_9 y R_{10} es hidrógeno.

(65) cualquiera

cada uno de R_{11} y R_{12} es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo y (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo; ó

R_{11} y R_{12}, tomados juntos, son oxo ó - CH_2- CH_2- ;

(66) cada uno de R_{11} y R_{12} es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, (C_{1-8})alquilo y halógeno- (C_{1-8})alquilo;

cada uno de R_{11} y R_{12} es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de hidrógeno, (C_{1-8})alquilo y halógeno- (C_{1-8})alquilo;

(67) cualquiera

cada uno de R_{11} y R_{12} es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-3})alquilo y halógeno- (C_{1-3})alquilo;

ó

R_{11} y R_{12}, tomados juntos, son oxo ó - $CR_{15}R_{16}$- $CR_{17}R_{18}$-

en donde R_{16}, R_{17}, R_{18} y R_{19} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno y fluoro;

(68) cualquiera

cada uno de R_{11} y R_{12} es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de hidrógeno, (C_{1-3})alquilo y halógeno- (C_{1-3})alquilo;

ó

R_{11} y R_{12}, tomados juntos, son oxo;

(69) cualquiera

cada uno de R_{11} y R_{12} es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de hidrógeno, metilo y etilo;

ó

R_{11} y R_{12}, tomados juntos, son oxo;

(70) cada uno de R_{11} y R_{12} es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de hidrógeno, (C_{1-3})alquilo y halógeno- (C_{1-3})alquilo;

(71) R_{11} es (C_{1-8})alquilo, y R_{12} es halógeno- (C_{1-8})alquilo;

(72) R_{11} es (C_{1-3})alquilo, y R_{12} es halógeno- (C_{1-3})alquilo;

(73) cada uno de R_{11} y R_{12} es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de hidrógeno, (C_{1-3})alquilo y fluoro- (C_{1-3})alquilo;

(74) cada uno de R_{11} y R_{12} es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de hidrógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo;

(75) R_{11} y R_{12} es hidrógeno;

(76) R_{11} y R_{12}, tomados juntos, son oxo;

(77) cualquiera

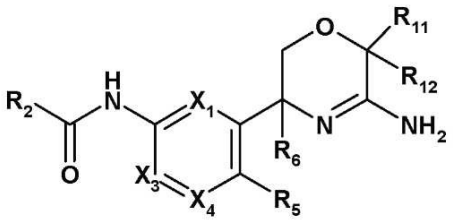
cada uno de R_{13} y R_{14} es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo y (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo; ó

R_{13} y R_{14}, tomados juntos, son oxo ó - CH_2- CH_2- ;

(78) cada uno de R_{13} y R_{14} es hidrógeno.

El experto entenderá que las realizaciones **(1)** a **(78)** pueden utilizarse independientemente, colectivamente o en cualquier combinación o sub- combinación para limitar el alcance de la invención como se describe en la presente en relación con compuestos de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id ó Ie.

En una realización, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula



(Ic),

en la cual

X_1 es CR_1 ó N;

X_3 es CR_3 ó N;

X_4 es CR_4 ó N;

en donde al menos uno de X_1, X_3 y X_4 es N y no más de 2 entre X_1, X_3 y X_4 son N; R_1 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alcoxilo, ó halógeno- (C_{1-4})alcoxilo;

R_2 es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros en cuya estructura 1, 2, 3, ó 4 miembros cíclicos son miembros heterocíclicos independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de un miembro cíclico de nitrógeno, un miembro cíclico de oxígeno y un miembro cíclico de azufre, tal grupo es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, hidroxilo, oxo, (C_{1-4})alcoxilo, halógeno- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alquiltio, halógeno- (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquiltio, (C_{2-4})alquenilo, (C_{2-4})alquinilo, (C_{2-4})alquenoxilo, y (C_{2-4})alquinoxilo;

R_3, R_4 y R_5 son independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alcoxilo, ó halógeno- (C_{1-4})alcoxilo;

R_6 es (C_{1-3})alquilo ó fluoro- (C_{1-3})alquilo; y

cada uno de R_{11} y R_{12} es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de hidrógeno, (C_{1-3})alquilo y halógeno- (C_{1-3})alquilo; ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula Ic en la cual

X_1 es CH ó N;

X_3 es CH ó N;

X_4 es CR_4 ó N;

en donde uno y no más de uno de X_1, X_3 y X_4 es N;

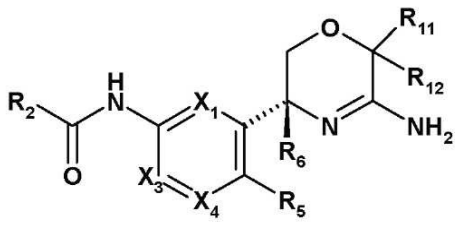
R_2 es un grupo piridilo ó pirazinilo el cual es opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, hidroxilo, oxo, (C_{1-4})alcoxilo, halógeno- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alquiltio, halógeno- (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquiltio, (C_{2-4})alquenilo, (C_{2-4})alquinilo, (C_{2-4})alquenoxilo, y (C_{2-4})alquinoxilo;

R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, ó halógeno;

R_6 es (C_{1-3})alquilo ó fluoro- (C_{1-3})alquilo; y

cada uno de R_{11} y R_{12} es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de hidrógeno, (C_{1-3})alquilo y fluoro- (C_{1-3})alquilo; ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización adicional, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula



(Id),

en la cual

X_1 es CH ó N;

X_3 es CH ó N;

X_4 es CR_4 ó N;

en donde one y no más de one de X_1, X_3 y X_4 es N;

R_2 es un grupo piridilo ó pirazinilo el cual es sustituido por 2 ó 3 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes es localizado en la posición *para* y uno de los sustituyentes es localizado en la posición *orto* del grupo piridilo ó pirazinilo con relación al enlazador de amida y en donde los sustituyentes son independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, hidroxilo, oxo, (C_{1-4})alcoxilo y halógeno- (C_{1-4})alcoxilo;

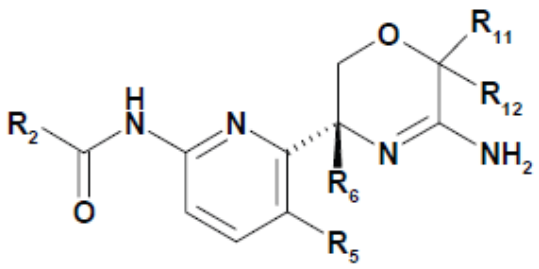
R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, ó halógeno;

R_6 es metilo, fluorometilo, difluorometilo ó trifluorometilo; y

cada uno de R_{11} y R_{12} es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de hidrógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo;

ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización adicional, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula



(Ie),

en la cual

R_2 es un grupo piridin- 2- ilo ó pirazin- 2- ilo el cual es sustituido por 2 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes es localizado en la posición *para* y uno de los sustituyentes es localizado en la posición *orto* del grupo piridin- 2- ilo ó pirazin- 2- ilo con relación al enlazador de amida y en donde los sustituyentes son independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, fluoro, bromo, cloro, hidroxilo, oxo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo y triflurometoxilo;

R_5 es hidrógeno ó fluoro;

R_6 es metilo, fluorometil ó difluorometilo; y

cada uno de R_{11} y R_{12} es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de hidrógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo; ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la invención se relaciona con un compuesto de la invención el cual se selecciona a partir de:

[6- (5- amino- 3- metil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]- oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- bromo- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- cloro- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- Bromo- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- Ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 4,6- dideutero- 5- cloro- 3- trideuterometil- piridina- 2- carboxílico; [6- (5- amino- 3,fluorometil- 3,6dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- tiocarbamoil- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluoro- metil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- Ciano- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico;

[4- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 4,6- dideutero- 5- cloro- 3- trideuterometil- piridina- 2- carboxílico;

[4- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- Cloro- piridina- 2- carboxílico;

[4- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico;

[5- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 6- cloro- piridin- 3- il]- amida del ácido 5- bromo- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- amino- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- cloro- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- cloro- 4,6- dideuterio- 3- trideuteriometil- piridina- 2- carboxílico; [6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- bromo- 3- cloro- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- amino- 5- (2,2,2- trifluoro- etoxi)- pirazina- 2- carboxílico; [6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- cloro- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido;

[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- amino- 5- (2,2,2- trifluoro- etoxi)- pirazina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- amino- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 5- difluorometoxi- 3- metil- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- cloro- 5- difluorometoxi- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3,5- dicloro- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 5- fluorometoxi- 3- metil- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 5- metil- pirazina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- cloro- 5- trifluorometil- piridina- 2- carboxílico;

[4- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- cloro- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico;

[4- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- cloro- 5- difluorometoxi - piridina- 2- carboxílico;

[4- (5- amino- 6,6- bis- fluorometil- 3- metil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3- difluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- Ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3- difluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- cloro- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- 5- dimetil- pirazina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- amino- 5- (3- fluoro- propoxi)- pirazina- 2- carboxílico;

[6- ((5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- amino- 5- (2- metoxi- etil)- 5H- pirrolo[2,3- b]pirazina- 2- carboxílico;

y [6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- amino- 5- trifluorometil- pirazina- 2- carboxílico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, la invención se relaciona con un compuesto de la invención el cual se selecciona a partir de:

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

[6- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- cloro- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- bromo- piridina- 2- carboxílico;

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

[6- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 4,6- dideutero- 5- cloro- 3- trideuterometil- piridina- 2- carboxílico; [6- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- tiocarbamoil- piridina- 2- carboxílico;

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

[6- ((3S,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- piridina- 2- carboxílico;

[6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- piridina- 2- carboxílico;

[6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluoro- metil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico; [6- ((3S,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico;

[4- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 4,6- dideutero- 5- cloro- 3- trideuterometil- piridina- 2- carboxílico;

[4- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- cloro- piridina- 2- carboxílico;

[4- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico;

[4- ((3S,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico;

[5- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 6- cloro- piridin- 3- il]- amida del ácido 5- bromo- piridina- 2- carboxílico;

[6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- amino- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico;

[6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- Cloro- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico; [6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- cloro- 4,6- dideuterio- 3- trideuteriometil- piridina- 2- carboxílico;

[6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- bromo- 3- cloro- piridina- 2- carboxílico;

[6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- amino- 5- (2,2,2- trifluoro- etoxi)- pirazina- 2- carboxílico;

[6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- cloro- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico;

[6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 5- metoxi- 3- metil- piridina- 2- carboxílico;

[6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- amino- 5- (2,2,2- trifluoro- etoxi)- pirazina- 2- carboxílico;

[6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- amino- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico;

[6- ((3S,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- cloro- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico;

[6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 5- difluorometoxilo - 3- metil- piridina- 2- carboxílico;

[6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- cloro- 5- difluorometoxilo - piridina- 2- carboxílico;

[6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3.6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3.5- dicloro- piridina- 2- carboxílico;

[6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 5- fluorometoxi - 3- metil- piridina- 2- carboxílico;

[6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 5- Metil- pirazina- 2- carboxílico;

[6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del 3- Cloro- 5- trifluorometil- piridina- 2- carboxílico;

[4- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- cloro- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico;

[4- ((3S,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- cloro- 5- difluorometoxi - piridina- 2- carboxílico;

[4- ((R)- 5- amino- 6,6- bis- fluorometil- 3- metil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- Ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico;

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

[6- ((S)- 5- amino- 3- difluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico;

[6- ((R)- 5- amino- 3- difluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del acido 3- cloro- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico;

[6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3.6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3,5- dimetil- pirazina- 2- carboxílico;

[6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- Amino- 5- (3- fluoro- propoxi)- pirazina- 2- carboxílico;

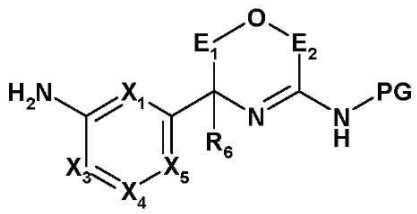
[6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- Amino- 5- (2- metoxilo- etil)- 5H- pirrolo [2,3- b] pirazina- 2- carboxílico; y

[6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- Amino- 5- trifluorometil- pirazina- 2- carboxílico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

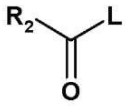
En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal, que comprende

a) la reacción de un compuesto de la fórmula



(II),

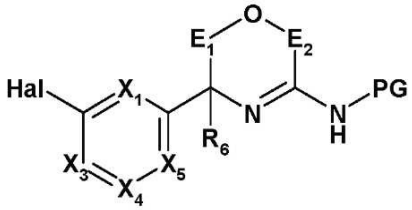
en forma libre o en forma de sal, en la que X_1, X_3, X_4, X_5, R_6, E_1 y E_2 son como se definen para la formula I y PG es un grupo protector, con un compuesto de la fórmula



(III),

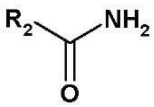
en la cual R_2 es como se define para la fórmula I y L es un grupo saliente, por ejemplo un grupo hidroxilo, en forma libre o en forma de sal,

b) la reacción de un compuesto de la fórmula



(IIa),

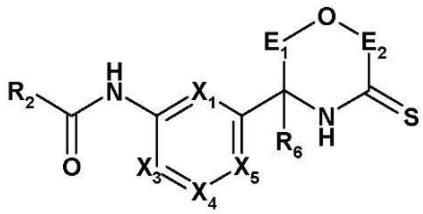
en forma libre o en forma de sal, en la que X_1, X_3, X_4, X_5, R_6, E_1 y E_2 son como se definen para la fórmula I, Hal es halógeno, por ejemplo bromo, y PG es un grupo protector, con un compuesto de la fórmula



(IIIa),

en la cual R_2 es como se define para la fórmula I, en forma libre o en forma de sal,

c) la reacción de un compuesto de la fórmula



(IV),

en la cual X_1, X_3, X_4, X_5, R_2, R_6, E_1 y E_2 son como se definen para la fórmula I, en forma libre o en forma de sal, con amoníaco,

d) la reducción opcional, oxidación u otra funcionalización del compuesto resultante,

e) la escisión de cualquier grupo protector opcionalmente presente y

f) la recueración del compuesto así obtenible de la fórmula I en forma libre o en forma de sal.

Las reacciones pueden efectuarse según métodos convencionales, por ejemplo como se describe en los ejemplos.

La modificación de las mezclas de reacción y la purificación de los compuestos así obtenibles pueden llevarse a cabo según procedimientos conocidos.

Las sales pueden prepararse a partir de compuestos libres de manera conocida, y viceversa.

En detalle, la reacción de un compuesto de la fórrmula (II) con un compuesto de la fórrmula (III) como se describe en el paso a) puede llevarse a cabo en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, por ejemplo 1- hidroxi- 7- azabenzotriazol , un agente de activación adecuado, por ejemplo cloruro de 1- (3- dimetilaminopropil)- 3- etilcarbodiimida, una base adecuada, por ejemplo diisopropiletilamina, un solvente adecuado, por ejemplo, dimetilformamida, y a una temperatura adecuada, por ejemplo, 0 a 50 °C , más adecuadamente 0 a 25 °C.

En detalle, la reacción de un compuesto de la fórrmula (IIa) con un compuesto de la fórrmula (IIIa) como se describe en la etapa b) puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, tris (dibencilideno- acetona)di- paladio, un ligando

adecuado, por ejemplo fosfato de xanteno, una base adecuada, por ejemplo carbonato de cesio, un solvente adecuado, por ejemplo, 1,4- dioxano, y a una temperatura adecuada, por ejemplo 10 a 100 º C, más adecuadamente 30 a 85 °C.

En detalle, la reacción de un compuesto de la fórrmula (IV) con amoníaco como se describe en el paso c) puede llevarse a cabo en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo, metanol, y a una temperatura adecuada, por ejemplo, 0 a 50 °C, más adecuadamente 0 a 30 ° C.

Los compuestos de la fórmula I también pueden ser preparados mediante procesos adicionales, tales procesos son aspectos adicionales de la invención, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

Los materiales de inicio de las fórmulas II, IIa, III, IIIa y IV son conocidos o pueden ser preparados según procedimientos convencionales a partir de compuestos conocidos, pueden prepararse a partir de compuestos conocidos tal como se describe en los ejemplos o pueden prepararse utilizando procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos.

Los compuestos de la fórmula I, en forma libre, forma de sal, o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en adelante a menudo conocidos como "agentes de la invención", exhiben propiedades farmacológicas valiosas, cuando se prueban *in vitro* o *in vivo*, y por lo tanto pueden ser útiles en medicamentos, en terapia o para su uso como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos herramienta.

Por ejemplo, los agentes de la invención son inhibidores de la BACE- 1 y BACE- 2 y pueden utilizarse para el tratamiento o prevención de una condición, enfermedad o trastorno que involucra procesamiento por estas enzimas, especialmente la generación de beta-amiloide y la posterior agregación en oligómeros y fibrillas, y la pérdida de la masa y/o función de células β.

Las propiedades de inhibición de un agente de la invención a las proteasas pueden ser evaluadas en pruebas como se describe más adelante.

Prueba 1: Inhibición de la BACE- 1 humana

BACE- 1 recombinante (dominio extracelular, expresado en baculovirus y purificado utilizando métodos estándar) de 0,1 a 10 nM concentraciones se incuba con el compuesto de prueba en varias concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en 10 a 100 mM buffer de acetato, pH 4.5, que contiene CHAPS al 0,1%. El sustrato peptídico sintético con desactivación fluorescente, derivado a partir de la secuencia de PPA y que contiene un par

adecuado de fluoróforo- desactivador, se agrega a una concentración final de 1 a 5 µm, y el aumento en fluorescencia se registra en una adecuada longitud de onda de excitación/emisión de en un espectro- fluorímetro durante 5 a 30 minutos en intervalos de 1 minuto. Los valores IC_{50} se calculan a partir del porcentaje de inhibición de actividad de la BACE- 1 en función de la concentración del compuesto de prueba.

Prueba 2: Inhibición de la BACE- 2 humana

BACE- 2 recombinante (dominio extracelular, expresado en baculovirus y purificado utilizando métodos estándar) a concentraciones 0,1 a 10 nM se incuba con el compuesto de prueba a varias concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en 10 a 100 mM buffer de acetato, pH 4.5, que contiene CHAPS al 0.1%. Substrato peptídico sintético con desactivación fluorescente, derivado de la secuencia de PPA y que contiene un adecuado par de fluoróforo- desactivador, se agrega a una concentración final de 1 a 5 uM, y el aumento en fluorescencia se registra a una adecuada longitud de onda de excitación/emisión en un espectro- fluorímetro de microplacas durante 5 a 30 minutos en intervalos de 1 minuto. Los valores IC50 se calculan a partir del porcentaje de inhibición de actividad de la BACE- 2 en función de la concentración del compuesto de prueba.

Prueba 3: Inhibición de la catepsina D humana

La catepsina D recombinante (expresada como procatepsina D en baculovirus, purificada con métodos normalizados y activada por incubación en buffer de formiato de sodio pH 3.7) se incuba con el compuesto de prueba a varias concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en formiato de sodio o buffer de acetato de sodio a un pH adecuado dentro del rango de pH de 3.0 a 5.0. El sustrato peptídico sintético Mca- Gly- Lys- Pro- Ile- Leu- Phe- Phe- Arg- Leu- Lys (DNP)- D- Arg- NH_2 se añade a una concentración final de 1 a 5 uM, y el aumento en fluorescencia se registra a excitación de 325 nm y emisión a 400 nm en un espectro- fluorímetro de microplacas durante 5 a 30 minutos en intervalos de 1 minuto. Los valores IC_{50} se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la actividad de la catepsina D en función de la concentración del compuesto de prueba.

Prueba 4: Inhibición de la liberación celular del péptido amiloide 1- 40

Las células de ovario de hámster chino son transfectadas con el gen humano para proteína precursora amiloide. Las células se sembraron a una densidad de 8000 células/pozo en placas de microtitulación de 96 pozos y se cultivaron durante 24 horas en medio de cultivo

celular DMEM que contiene FCS al 10%. El compuesto de prueba se añade a las células a diferentes concentraciones, y las células se cultivan durante 24 horas en presencia del compuesto de prueba. Los sobrenadantes se recogen, y la concentración del péptido amiloide 1- 40 se determina utilizando técnicas de inmunoensayo del estado de la técnica, por ejemplo un un ELISA sándwich, inmunoensayo de fluorescencia homogénea resuelta en tiempo (HTRF), o el inmunoensayo de electro- quimioluminiscencia. La potencia del compuesto se calcula a partir del porcentaje de inhibición de la liberación del péptido amiloide en función de la concentración del compuesto de prueba.

Los agentes de la invención fueron probados en al menos una de las pruebas antes descritas. Los compuestos de los ejemplos muestran los siguientes valores promedio CI_{50} en la Prueba 1 descrita anteriormente:

Tabla 1

Ejemplo	**BACE- 1 IC_{50} [µM]**	**Ejemplo**	**BACE- 1 IC_{50} [µM]**
1	0.39	2	0.79
3	2.6	4	1.6
5	0.27	6	0.55
7	2.1	8	0.005
9	6.2	10	0.039
11	0.002	12	0.13
13	3.7	14	8.1
15	> 10	16	0.082
17	7.6	18	0.14
19	0.043	20	0.01
21	0.031	22	0.013
23	1.21	24	0.006
25	0.093	26	0.40
27	0.011	28	1.1

29	0.026	30	0.025
31	0.007	32	0.045
33	0.82	34	0.007
35	0.15	36	0.41
37	0.38	38	0.033
39	1.5	40	0.042
41	0.23	42	0.2
43	1.2	44	0.04
45	> 10		

Los compuestos de los ejemplos muestran los siguientes valores CI_{50} promedio en la prueba 2 descrita anteriormente:

Tabla 2

Ejemplo	**BACE- 2 IC_{50}[µM]**	**Ejemplo**	**BACE- $_2$ IC_{50} [µM]**
1	0.26	2	0.36
3	1.4	4	1.7
5	1.0	6	0.24
7	8.7	8	0.02
9	9.9	10	0.1
11	0.012	12	NT
13	1.5	14	4.8
15	> 10.000	16	0.055
17	4.2	18	0.13
19	0.082	20	0.041
21	0.008	22	0.005
23	> 10.000	24	0.01

25	0.015	26	6.4
27	0.012	28	1.9
29	0.024	30	0.024
31	0.005	32	0.007
33	0.33	34	0.03
35	0.12	36	0.28
37	0.43	38	0.16
39	6.5	40	0.17
41	0.13	42	1.0
43	> 10	44	0.19
45	> 10		

NT = No Probado

Los compuestos de los ejemplos muestran los siguientes valores CI_{50} promedio en la prueba 4 descrita anteriormente:

Tabla 3

Ejemplo	**Valores IC50 [uM] de liberación de amiloide- β1- 40**	**Ejemplo**	**Valores IC50 [uM] de liberación de amiloide- β1- 40**
1	0.041	2	0.058
3	0.14	4	0.098
5	0.04	6	0.063
7	0.64	8	0.004
9	1.9	10	0.017
11	0.002	12	NT
13	0.55	14	0.66
15	NT	16	0.077
17	4.8	18	0.015

19	0.048	20	0.005
21	0.11	22	0.029
23	0.7	24	0.003
25	0.076	26	0.28
27	0.005	28	NT
29	0.018	30	0.024
31	0.014	32	0.029
33	0.15	34	0.003
35	0.14	36	0.41
37	0.083	38	0.005
39	0.29	40	0.011
41	0.161	42	0.062
43	NT	44	NT
45	NT		

NT = No Probado

Tal como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, , recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, antimicóticos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración,- - lubricantes, edulcorantes, aromatizantes, colorantes, y similares, y combinaciones de los mismos, como sería conocido por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Remington 's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed. Mack Printing Company, 1990, pp 1289 - 1329). Salvo en la medida que cualquier vehículo convencional es incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de la enzima o proteína, o mejorar síntomas, aliviar condiciones, retrasar o retardar la progresión de la enfermedad o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no

limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una condición o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por la BACE- 1 o (ii) asociada con actividad de la BACE- 1, o (iii) caracterizada por actividad (normal o anormal) de la BACE- 1, o (2) reducir o inhibir la actividad de la BACE- 1. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula o tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para al menos parcialmente reducir o inhibir la actividad de la BACE- 1. El significado del término "una cantidad terapéuticamente efectiva" como se ilustra en las realizaciones anteriores para la BACE- 1 también se aplica por los mismos medios a otras proteínas /péptidos/enzimas relevantes, tal como BACE- 2, o catepsina D.

Como se utiliza en la presente, el término “sujeto” se refiere a un animal o un humano. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a por ejemplo, primates (*ej.*, humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un humano.

Como se utiliza en la presente, el término "inhibir" o "inhibición" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en la presente, el término “tratar”, o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, retardar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización “tratar” o “tratamiento” se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (ej., estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (ej., estabilización de un parámetro físico) o ambos.

Tal como se utiliza en la presente, el término "prevención" de cualquier enfermedad o trastorno particular se refiere a la administración de un compuesto de la invención a un sujeto antes de que los síntomas de la enfermedad o trastorno sean evidentes.

Tal como se utiliza en el presente documento, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si el sujeto se beneficia biológicamente, medicamente o en la calidad de vida a partir de dicho tratamiento.

Tal como se utiliza en la presente, el término un "agente" de la invención se utiliza como sinónimo del término "compuesto" de la invención y no tiene ninguna diferencia en el significado del mismo.

Tal como se utiliza en la presente, el término "un", "uno", "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben ser interpretados para cubrir el singular y el plural a menos que se indique lo contrario claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionado en la presente tiene el propósito únicamente para iluminar mejor la invención y no supone una limitación en el alcance de la invención de otra manera reivindicada.

Debido a sus propiedades de inhibición a las proteasas, y BACE- 1 en particular, los agentes de la invención pueden ser útiles, ej., en el tratamiento o prevención de una variedad de estados psicóticos, psiquiátricos, neurológicos o vasculares incapacitantes, ej., de una condición, enfermedad o trastorno del sistema vascular o del sistema nervioso, en el que la generación o agregación del beta- amiloide juega un papel. Con base en la inhibición de la BACE- 2 (enzima de escisión de la proteína precursora del beta amiloide) o catepsina D, que son homólogos próximos de las aspartil proteasas tipo pepsina y la beta- secretasa, y la correlación de la BACE- 2 o expresión de catepsina D con un potencial más tumorigénico o metastásico de células tumorales, los agentes de la invención también pueden ser útiles como medicamentos contra el cáncer, ej., en la supresión del proceso de la metástasis asociada con las células tumorales. Por otra parte, con base en la inhibición de la BACE- 2 y la correlación de actividad de la BACE- 2 con escisión TME27 y masa celular β, los agentes de la invención también pueden ser útiles para tratar o prevenir la pérdida de masa y/o función de células β, ej., en el tratamiento de la diabetes.

Dicha condición, enfermedad o trastorno del sistema vascular o del sistema nervioso es ejemplificado por, e incluye, sin limitación, un trastorno de ansiedad, tal como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, una fobia animal u otra fobia específica, incluyendo una fobia social, trastorno de ansiedad social, ansiedad, trastorno obsesivo- compulsivo, trastorno de estrés, que incluye trastorno de estrés post-traumático o agudo, o un trastorno de ansiedad generalizado o inducido por sustancias, una neurosis, accidentes cerebrovasculares, epilepsia, especialmente accidentes cerebrovasculares parciales, accidentes cerebrovasculares simples, complejos o parciales evolucionando a accidentes cerebrovasculares secundariamente generalizados o accidentes cerebrovasculares generalizados [crisis de ausencia, accidentes cerebrovasculares mioclónicos, clónicos, tónicos,

tónico- clónicos o atónicos], accidentes cerebrovasculares, migraña, trastorno afectivo, que incluye un trastorno depresivo o bipolar,por ejemplo, transtorno depresivo mayor recurrente o de un solo episodio, depresión mayor, trastorno distímico, distimia, trastorno depresivo NOS, trastorno mániaco bipolar I o bipolar II o trastorno ciclotímico; trastorno psicótico que incluye esquizofrenía o depresión, neurodegeneración, por ejemplo, neurodegeneración derivada de la isquemia cerebral, un proceso degenerativo agudo, traumático o crónica del sistema nervioso, como la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Down, demencia, por ejemplo, la demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy o demencia fronto- temporal, un trastorno cognitivo,deterioro cognitivo, por ejemplo, deterioro cognitivo leve, pérdida de memoria, una neuropatía amiloide, una neuropatía periférica, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Gerstmann- Straeussler- Scheinker, enfermedad de Niemann- Pick, por ejemplo, enfermedad de Niemann- Pick tipo C, inflamación del cerebro, lesión cerebral, de la médula espinal o de nervios periféricos, por ejemplo, lesión traumática del cerebro (LTC), un traumatismo nervioso o un trauma cerebral, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral con amiloidosis, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple o el síndrome frágil X, *scrapie* (enfermedad neurodegenerativa del sistema nervioso central que afecta ovinos), angiopatía amiloide cerebral, una encefalopatía, por ejemplo, encefalopatía espongiforme transmisible, accidente cerebrovascular, un trastorno de atención, por ejemplo, déficit de atención con hiperactividad, síndrome de Tourette, un trastorno del habla, incluyendo tartamudez, un trastorno del ritmo circadiano, por ejemplo, en personas que padecen los efectos del desajuste horario o trabajo por turnos, dolor, nocicepción, picazón, emesis, que incluye emesis aguda, retrasada o anticipatoria, tal como la emesis inducida por quimioterapia o radiación, enfermedad del movimiento o náuseas postoperatorias o vómitos, un trastorno alimenticio, incluyendo anorexia nerviosa o bulimia nerviosa, síndrome premenstrual, un espasmo muscular o espasticidad, por ejemplo, en pacientes parapléjicos, un trastorno de la audición, por ejemplo, tinnitus o una discapacidad auditiva relacionada con la edad, la incontinencia urinaria, glaucoma, miositis de cuerpos de inclusión, o un trastorno relacionado con sustancias, incluyendo el abuso o dependencia de sustancias, incluyendo una sustancia, como el alcohol, trastorno de abstinencia. Agentes de la invención también pueden ser útiles para mejorar la cognición, por ejemplo, en un sujeto que sufre de una enfermedad de demencia, tal como la enfermedad de Alzheimer, como pre- medicación antes de la anestesia o una intervención médica menor, tal como la endoscopia, incluyendo endoscopia gástrica, o como ligandos, por ejemplo, radioligandos o ligandos de tomografía por emisión de positrones (TEP).

Debido a sus propiedades inhibidoras hacia la BACE- 2, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por la BACE- 2. Enfermedades y trastornos asociados con la BACE- 2 incluyen: síndrome metabólico (tal como dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia e hipercoagulabilidad), resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa (también conocida como intolerancia a la glucosa, IG), obesidad, hipertensión, o complicaciones de la diabetes (tales como retinopatía, nefropatía, pie diabético, úlceras, macroangiopatías, acidosis metabólica o cetosis, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia), trastorno metabólico de la glucosa, dislipidemias de origenes diferentes, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca crónica, síndrome X, diabetes, diabetes mellitus no insulino- dependiente, diabetes tipo 2, diabetes tipo 1, trastornos del peso corporal, pérdida de peso, índice de masa corporal y enfermedades relacionadas con la leptina.

Los compuestos de la invención pueden ser adecuados para la prevención de la degeneración de las células beta, como la apoptosis o necrosis de las células beta del páncreas, para mejorar o restaurar la funcionalidad de las células pancreáticas, y/o aumentar el número y/o tamaño de las células beta del páncreas.

Tal como se utiliza en la presente un paciente sufre de "obesidad" si el paciente presenta al menos uno de:

• un índice de masa corporal (IMC), es decir, la masa de la paciente (en kg) dividida por el cuadrado de la estatura del paciente (en m), de 30 o más;

• una circunferencia de cintura absoluta de > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres;

• una proporción cintura- cadera > 0.9 en hombres y > 0.85 en mujeres, o

• Un porcentaje de grasa corporal > 25% en hombres o > 30% en las mujeres.

Tal como se utiliza en la presente un paciente sufre de "diabetes tipo 2", si cumple con los criterios de la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de la Diabetes (Definición y diagnóstico de diabetes mellitus e hiperglucemia intermedia, OMS, 2006), es decir, el paciente presenta al menos uno de :

• un nivel de glucosa plasmática en ayunas $\geq$ 7.0 mmol / l (126 mg/dl), o

• un nivel de glucosa en plasma venoso ≥ 11.1 mmol / l (200mg/dl) 2 horas después de la ingestión de la carga de 75 g de glucosa oral.

Tal como se utiliza en la presente un paciente sufre de "IG" si cumple con los criterios de la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de intolerancia a la glucosa (Definición y diagnóstico de diabetes mellitus e hiperglucemia intermedia, OMS, 2006), es decir, el paciente presenta ambos:

• un nivel de glucosa plasmática en ayunas ≤ 7.0 mmol / l (126mg/dl), y
• un nivel de glucosa plasmática venoso > 7.8 y < 11,1 mmol / l (200mg/dl) 2 horas después de la ingestión de la carga de 75 g de glucosa oral.

Tal como se utiliza en la presente, el término "síndrome metabólico" es un término clínico reconocido utilizado para describir una condición que comprende combinaciones de diabetes tipo II, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, obesidad, aumento del perímetro abdominal, hipertrigliceridemia, colésterol HDL bajo, hyperuricaernia, hipercoagulabilidad y/o microalbuminemia. La Asociación Americana del Corazón ha publicado pautas para el diagnóstico de síndrome metabólico, Grundy, S., (2006) *Cardiol. Rev*. vol. 13, No. 6, pp 322- 327.

Para las indicaciones antes mencionadas, la dosificación apropiada puede variar en función de ej., el compuesto empleado como ingrediente farmacéutico activo, el huésped, el modo de administración, la naturaleza y la severidad de la condición, enfermedad o trastorno del efecto deseado. Sin embargo, en general, resultados satisfactorios en animales se obtienen a una dosis diaria de aproximadamente 0.1 a 100, preferiblemente de 1 a 50, mg/kg de peso corporal del animal. En los mamíferos más grandes, por ejemplo humanos, una dosis diaria indicada está en el intervalo de 0.5 a 2000, preferiblemente desde 2 a aproximadamente 200 mg de un agente de la invención administrada convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma de liberación sostenida.

Un agente de la invención puede ser administrado por cualquier vía convencional, en particular de manera enteral, preferentemente por vía oral, ej., en forma de un comprimido o cápsula, o parenteralmente, ej., en forma de una solución o suspensión inyectable.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención como ingrediente farmacéutico activo en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, en

asociación con otras sustancias auxiliares, tales como los inhibidores de las enzimas del citocromo P450, agentes que previenen la degradación de ingredientes farmacéuticos activos por el citocromo P450, agentes que mejoran o aumentan la farmacocinética de los ingredientes farmacéuticos activos, agentes que mejoran o aumentan de la biodisponibilidad de los ingredientes farmacéuticos activos, y así sucesivamente, ej., el zumo de pomelo, ketoconazol o, preferiblemente, ritonavir. Dicha composición se puede fabricar de manera convencional, ej., mediante la mezcla de sus componentes. Las formas de dosificación unitaria contienen, ej., de 0.1 a 1000 aproximadamente, preferiblemente de 1 a 500 mg de un agente de la invención.

Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser hechas en una forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, tabletas, pastillas, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluyendo, sin limitaciones, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a operaciones farmacéuticas convencionales tales como la ésterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes o agentes amortiguantes, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsifers y buffers, etc.

Por lo general, las composiciones farmacéuticas son las tabletas o cápsulas de gelatina que contienen el ingrediente activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para las tabletas también

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de aluminio magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirolidona, si se desea

d) desintegrantes, por ejemplo, almidón, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes.

Los comprimidos pueden ser recubiertos con película o recubiertos entéricos según métodos conocidos en la técnica.

Composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de tabletas, comprimidos, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones para uso oral se preparan según cualquier método conocido en la

técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consta de agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes y conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio, agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico, agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos son recubiertos o no por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo puede ser empleado. Las forrmulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones acuosas isotónicas o suspensiones, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden ésterilizar y/o contener adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y buffers. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan según los métodos convencionales de mezclado, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen alrededor de 0.1 - 75%, o contienen alrededor de 1- 50%, del ingrediente activo.

Composiciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Vehículos adecuados para la administración transdérmica incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con los vehículos, opcionalmente, una barrera de control de la tasa para liberar el compuesto de la piel del huésped a una tasa

controlada y predeterminada durante un prolongado período de tiempo y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para la aplicación tópica, ej., a los ojos y la piel, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones para atomizar, ej., para la entrega en forma de aerosol o similares. Estos sistemas de liberación tópica, en particular, serán apropiados para la aplicación dermal, ej., para el tratamiento de cáncer de piel, ej., para el uso profiláctico de las cremas solares, lociones, sprays, etc. Son particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluyendo formulaciones cosméticas, bien conocidas en el estado de la técnica. Pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, buffers y conservantes.

Como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también pueden pertenecer a una inhalación o una aplicación intranasal. Que puede ser convenientemente liberada en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo, con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de aerosol desde un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contengan una baja humedad y condiciones de baja humectación o baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra puede ser preparada y almacenada de manera que su naturaleza anhidra se mantiene. En consecuencia, las composiciones anhidras se empaquetan utilizando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de manera que puedan ser incluidas en en adecuados kits de formulación. Ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, envases de dosis unitarias (ej., viales), empaques blíster, y empaques en tira.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la tasa mediante la cual se descompone el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Tales agentes, los cuales se conocen en la presente como "estabilizadores",

incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes como el ácido ascórbico, buffers del pH, o buffers de sal, etc.

Según lo anterior, en otro aspecto, la invención se refiere a un agente de la invención para su uso como medicamento, por ejemplo, para el tratamiento o prevención de una condición, enfermedad o trastorno neurológico o vascular, en la que la generación o agregación del beta- amiloide juega un papel, o para la supresión del proceso de metástasis asociado a las células tumorales, o para el tratamiento o prevención de la pérdida de masa y/o función de células β. En una realización, la invención se refiere a un agente de la invención para utilizar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la actividad de la BACE- 1, BACE- 2 o la catepsina D. En otra realización, la invención se refiere a un agente de la invención para uso en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve. En otra realización, la invención se refiere a un agente de la invención para uso en el tratamiento o prevención de la resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, obesidad, hipertensión, o complicaciones de la diabetes. En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de la intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2.

En otro aspecto, la invención se refiere a la utilización de un agente de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento, por ejemplo, para el tratamiento o prevención de una condición, enfermedad o trastorno neurológico o vascular, en el cual la generación o agregación del beta- amiloide juega un papel, o para la supresión del proceso de metástasis asociado con las células turmorales, o para el tratamiento o la prevención de pérdida de masa y/o función de células β. En otra realización, la invención se refiere a la utilización de un agente de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por la actividad de la BACE- 1, BACE- 2 o la catepsina D. En una realización, la invención se refiere a la utilización de un agente de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve. En otra realización, la invención se refiere a la utilización de un compuesto de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o la prevención de la resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, obesidad, hipertensión, o complicaciones de la diabetes. En otra realización, la invención se refiere a la utilización de un compuesto de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o la prevención de la intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2.

En otro aspecto, la invención se refiere a la utilización de un agente de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una condición, enfermedad o trastorno neurológico o vascular, en el que la generación o agregación del beta-amiloide juega un papel, o para la supresión del proceso de metástasis asociado a las células tumorales, o para el tratamiento o la prevención de pérdida de masa y/o función de las células β. En otra realización, la invención se refiere a la utilización de un agente de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por actividad de la BACE- 1, BACE- 2 o la catepsina D. En una realización, la invención se refiere a la utilización de un agente de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve. En otra realización, la invención se refiere a la utilización de un compuesto de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o la prevención de la resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, obesidad, hipertensión, o complicaciones de la diabetes. En otra realización, la invención se refiere a la utilización de un compuesto de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o la prevención de la intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de una condición, enfermedad o trastorno neurológico o vascular, en el que la generación o agregación del beta- amiloide juega un papel, o para la supresión del proceso de metástasis relacionado con células tumorales, o para el tratamiento o prevención de pérdida de masa y/o función de las células β, en un sujeto que necesita dicho tratamiento, prevención o supresión, que comprende administrar a dicho objeto una cantidad efectiva de un agente de la invención. En una realización, la invención se refiere a un método de modulación de la actividad de la BACE- 1, BACE- 2 o la catepsina D en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de la invención. En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por actividad de la BACE- 1, BACE- 2 o la catepsina D, en un sujeto en necesidad de tal tratamiento o prevención, que comprende administrar a dicho objeto una cantidad efectiva de un agente de la invención. En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve, en un sujeto en necesidad de tal tratamiento o prevención, que comprende administrar a dicho objeto una cantidad efectiva de un agente de la invención. En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de la

resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, obesidad, hipertensión, o complicaciones de la diabetes, en un sujeto en necesidad de tal tratamiento o prevención, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de la intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2, en un sujeto en necesidad de tal tratamiento o prevención, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Un agente de la invención se puede administrar como único ingrediente farmacéutico activo o como una combinación con al menos otro ingrediente farmacéutico activo eficaz, ej., en el tratamiento o prevención de una condición, enfermedad o trastorno neurológico o vascular, en el que la generación o agregación del beta- amiloide juega un papel, o en la supresión del proceso de metástasis asociado con las células tumorales, o en el tratamiento o prevención de pérdida de masa y/o función de las células β . Tal combinación farmacéutica puede estar en forma de dosificación unitaria, dicha forma de dosificación unitaria comprende una cantidad predeterminada de cada uno de los al menos dos componentes activos en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por otra parte, la combinación farmacéutica puede estar en forma de un paquete que incluye al menos dos componentes activos por separado, ej. un paquete o dispositivo dispensador adaptado para la administración simultánea o separada de los al menos dos componentes activos, en la que los componentes activos están dispuestos por separado. En otro aspecto, la invención se refiere a combinaciones farmacéuticas.

En otro aspecto, por lo tanto la invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de la invención y una segunda sustancia farmacológica, para administración simultánea o secuencial.

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un agente de la invención y al menos un agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de la BACE- 1, BACE- 2 o la catepsina D, tal como la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención y otro agente terapéutico. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como se describe anteriormente.

En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un agente de la invención. En una realización, el kit comprende un medio para retener por separado dichas composiciones, como un recipiente, botella dividida o un empaque en aluminio dividido. Un ejemplo de este kit es un empaque blister, ya que normalmente se utiliza para el envasado de tabletas, cápsulas y similares. El kit de la invención puede utilizarse para administrar las formas diferentes de dosificación, por ejemplo, por vía oral y parenteral, para la administración de las composiciones por separado en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas entre sí. Para facilitar el cumplimiento, el kit de la invención comprende típicamente instrucciones para la administración.

En las terapias de combinación de la invención, el agente de la invención y el otro agente terapéutico pueden fabricarse y/o forrmularse por los mismos o diferentes fabricantes. Por otra parte, el compuesto de la invención y el otro terapéutico pueden ser reunidos en una terapia de combinación: (i) antes de la entrega del producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otra agente terapéutico), (ii) por los propios médicos (o bajo la supervisión del médico) poco antes de la administración, (iii) en el paciente mismo, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico. En consecuencia, la invención proporciona un agente de la invención para utilizar en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la activiad de la BACE- 1, BACE- 2 o la catepsina D, tal como la enfermedad de Alzheimer, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2, en donde el medicamento se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de la BACE- 1, BACE- 2 o la catepsina D, como la enfermedad de Alzheimer, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2, en donde el medicamento se administra con un agente de la invención.

La invención también proporciona un agente de la invención para su uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por actividad de la BACE- 1, BACE- 2 o la catepsina D, tal como la enfermedad de Alzheimer, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2, en donde el agente de la invención se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizar en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por actividad de la BACE- 1, BACE- 2 o la catepsina D, como la enfermedad de Alzheimer, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2, en donde el otro agente terapéutico se prepara para la administración de un agente de la

invención. La invención también proporciona un agente de la invención para su uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por actividad de la BACE- 1, BACE-2 o la catepsina D, como la enfermedad de Alzheimer, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2, en donde el agente de la invención se administra junto con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para el uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por actividad de la BACE- 1, BACE- 2 o la catepsina D, como la enfermedad de Alzheimer, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2, en donde el otro agente terapéutico se administra con un agente de la invención.

La invención también proporciona el uso de un agente de la invención para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por actividad de la BACE- 1, BACE- 2 o la catepsina D, como la enfermedad de Alzheimer, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2, en donde el paciente ha sido tratado anteriormente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por actividad de la BACE- 1, BACE- 2 o la catepsina D, como la enfermedad de Alzheimer, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2, en donde el paciente ha sido tratado anteriormente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con un agente de la invención.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la invención en combinación con otro agente terapéutico en donde el otro agente terapéutico se selecciona a partir de:

(a) inhibidores de la acetilcolinésterasa, como donepezil (Aricept ™), rivastigmina (Exelon ™) y galantamina (Razadyne ™);

(b) antagonistas del glutamato, como la memantina (Namenda ™);

(c) medicamentos antidepresivos para bajo estado de ánimo e irritabilidad, así como citalopram (Celexa ™), fluoxetina (Prozac ™), paroxeina (Paxil ™), sertralina (Zoloft ™) y trazodona (Desyrel ™);

(d) anxiolíticos para la ansiedad, agitación nerviosa, conductas disruptivas verbales y resistencia, como el lorazepam (Ativan ™) y oxazepam (Serax ™);

(e) medicamentos antipsicóticos para alucinaciones, delirios, agresividad, agitación, hostilidad y falta de cooperación, tales como el aripiprazol (Abilify ™), clozapina (Clozaril ™), haloperidol (Haldol ™), olanzapina (Zyprexa ™), quetiapina (Seroquel ™), risperidona (Risperdal ™) y ziprasidona (Geodon ™);

(f) estabilizadores del ánimo, como la carbamazepina (Tegretol ™) y divalproex (Depakote ™);

(g) nicotínicos alfa - 7 agonistas;

(h) antagonistas mGluR5;

(i) agonistas H_3, y

(j) vacunas de terapia amiloide.

Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende;

i) un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

ii) al menos un compuesto seleccionado de

a) inhibidores de la acetilcolinésterasa,

b) antagonistas del glutamato,

c) medicamentos antidepresivos,

d) ansiolíticos,

e) medicamentos antipsicóticos,

(f) estabilizadores del ánimo,

(g) nicotínicos alfa - 7 agonistas,

(h) antagonistas $mGluR_5$,

(i) agonistas H_3,

(j) las vacunas para terapia amiloide, y

ii) uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otro agente terapéutico en donde el otro agente terapéutico se selecciona una partir de:

a) agentes antidiabéticos, tales como insulina, derivados y miméticos de la insulina, secretagogos de la insulina como las sulfonilureas, por ejemplo, glipizida, gliburida y Amaryl; ligandos de receptores de la sulfonilurea insulinotrópica tal como meglitinidas, por ejemplo, la nateglinida y repaglinida, inhibidores de la protein- tirosina fosfatasa- 1B (PTP - 1B), tales como PTP- 112; inhibidores GSK3 (glicógeno sintasa quinasa- 3) tales como SB- 517955, SB- 4195052, SB- 216763, NN- 57- 05441- 57 y NN- 05445; ligandos RXR como GW - 0791 y AGN- 194204; inhibidores de cotransportadores de la glucosa dependientes de sodio tal como T- 1095, inhibidores de la glicógeno fosforilasa A como BAY R3401, biguanidas tal como la metformina, inhibidores de la alfa- glucosidasa como la acarbosa, GLP-

1 (péptido- 1 tipo glucagón), análogos GLP- 1 como la exendina- 4 y miméticos GLP- 1, e inhibidores DPPIV (dipeptidil peptidasa IV) tal como vildagliptina;

b) Agentes hipolipidémicos tales como inhibidores de la 3- hidroxi- 3- metil- glutaril coenzima A (HMG- CoA) reductasa, por ejemplo, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina ; inhibidores de la escualeno sintasa, ligandos de FXR (receptor X fernesoide) y LXR (receptor X hepático), colestiramina, fibratos, resinas fijadoras de ácido nicotínico y ácido biliar como colestiramina, fibratos, ácido nicotínico y otros agonistas GPR109, inhibidores de la absorción del colésterol como ezetimiba; inhibidores CETP (inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colésterol), y aspirina;

c) agentes anti- obesidad tales como orlistat, sibutramina y antagonistas del Receptor Canabinoide 1 (CB_1) ej., rimonabant, y

d) agentes antihipertensivos, por ejemplo, diuréticos del asa tales como el ácido etacrínico, furosemida y torasemida, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) como benazepril, captopril, enalapril fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril y trandolapril, inhibidores de la bomba de Na- K- ATPasa, tal como digoxina, inhibidores de la neutralendopeptidasa (NEP), inhibidores ACE/NEP tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril, antagonistas de la angiotensina II tales como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, telmisartán y valsartán, en particular valsartán, inhibidores de la renina tales como ditekiren, zankiren, terlakiren, aliskiren, RO 66- 1132 y RO- 66- 1168; bloqueadores de los receptores β- adrenérgicos tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos tales como digoxina, dobutamina y milrinona, bloqueadores de canales de calcio tales como amlodipino, bepridil, diltiazem, felodipino, nicardipino, nimodipino, nifedipino, nisoldipino y verapamil; antagonistas de receptores de aldosterona y los inhibidores de la aldosterona sintasa.

e) agonistas de los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas, tales como fenofibrato, pioglitazona, rosiglitazona, tesaglitazar, BMS 298585, L- 796449, los compuestos descritos específicamente en la solicitud de patente WO 2004/103995 es decir, compuestos de los ejemplos 1 a 35 o compuestos específicamente enumerados en la reivindicación 21, o los compuestos descritos específicamente en la solicitud de patente WO 03/043985 es decir, compuestos de los ejemplos 1 a 7 o compuestos específicamente enumerados en la reivindicación 19 y especialmente ácido (R) - 1- {4- [5- metil- 2- (4- trifluorometil- fenil)- oxazol- 4- ilmetoxilo]- bencenosulfonil}- 2,3- dihidro- 1H- indol- 2- carboxílico o una sal del mismo.

Por lo tanto, en una realización la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende;

i) un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

ii) al menos un compuesto seleccionado de

a) agentes antidiabéticos,

b) agentes hipolipidémicos,

c) agentes anti- obesidad,

d) agentes antihipertensivos,

e) agonistas de receptores activadores de la proliferación de peroxisomas,

y ii) uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Otros compuestos antidiabéticos específicos son descritos por Patel Mona en *Expert Opin Investig Drugs*, 2003, 12 (4), 623- 633, en las figuras 1 a 7.

La estructura de los agentes terapéuticos identificados por códigos numéricos, nombres genéricos o comerciales puede ser tomada a partir de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patentes Internacionales (ej., IMS World Publications).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan.

Abreviaturas

aq.	acuoso
anhy.	anhidro
Boc	terc- butoxicarbonilo
Boc_2	dicarbonato de di- terc- butilo
t- Bu	terc- butilo
t- BuOH	tert- butanol
conc.	concentrado
(1R)- (-)- 10- CSA	ácido (1R)- (-)- 10- canfor- sulfónico
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4- dimetil amino piridina

DMF	*N,N*- dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfoxido
EDC	hidrocloruro de 1- (3- dimetilaminopropyl)- 3- etilcarbodiimide
eq.	equivalente (s)
ESI	ionización por electrospray ESI
ETA	etanol/amoniaco acuoso concentrado 95/5
Et_3N	trietilamina
Et_2O	dietiléter
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	hora (s)
HOAt	1- hidroxi- 7- azabenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto desempeño
LC	cromatografía líquida
MeOH	metanol
min	minuto(s)
MS	espectrometría de masas
NEt_3	trietilamina
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
org	orgánico
Rf	factor de retención
ROESY	espectroscopia nuclear del efecto Overhauser del marco rotatorio
rt	tiempo de retención (min)
rt	temperatura ambiente
soln.	solución
TBDMS	terc- butil- dimetil- sililo
TBME	éter terc- butilmetílico
TFAA	anhídrido de ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofuran
TLC	cromatografía de capa delgada
UPLC	cromatografía líquida de ultra desempeño
Xantphos	4,5- bis (difenilfosfino) - 9,9- dimetilxanteno

Metodología RMN

Los espectros protónicos fueron registrados en un espectrómetro Bruker UltraShield de 400 MHz a menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm con relación al metanol (δ 3.31), dimetil sulfóxido (δ 2.50), o cloroform (δ 7.29). Una pequeña cantidad de la muestra seca (2- 5 mg) se disuelve en un solvente apropiado deuterado (0,7 ml). El sistema de ajuste de la homogeneidad de campo (*shimming*) es automático y los espectros obtenidos según el procedimiento normal.

Información de Cromatografía General

Método HPLC H_1 (RTM):

Dimensiones de columna - HPLC:	3,0 x 30 mm
Tipo de Columna HPLC:	Zorbax SB- C18, 1.8 µm
eluyente - HPLC:	A) agua) + 0.05% vol .- TFA, B) ACN + Vol.0.05- % TFA .-
Gradiente HPLC:	30- 100% B en 3,25 min, flujo = 0,7 ml/min

Método HPLC H_2 (Rt_{H2}):

Dimensiones de Columna - HPLC:	3,0 x 30 mm
Tipo de Columna - HPLC:	Zorbax SB- $C_1$8, $_1$,8 um
Eluyente- HPLC:	A) agua) + Vol 0.05% - %TFA, B) ACN + Vol.0.05% %TFA
Gradiente HPLC:	0- 100% B en 3.25 min, flujo = 0.7 ml/min

Método LCMS H_3 (Rt_{H3}):

Dimensiones de columana HPLC:	3,0 x 30 mm
Tipo de Columna HPLC:	Zorbax SB- $C_1$8, $_1$,8 um
Eluyente HPLC:	A) agua) + vol . 0.05 - % TFA, B) ACN + Vol. 0.05 - % TFA
Gradiente - HPLC:	10- 100% B en 3,25 min, flujo = 0.7 ml/min

Método UPLCMS H_4 (RT_{H4}):

Dimensiones de Columna - HPLC:	2.1 x 50 mm
Tipo de Columna –HPLC:	Acquity UPLC HSS T3, 1,8 µm

Eluyente HPLC:	A) agua) + 0.05 Vol.% de ácido fórmico + 3,7mM acetato de amonio B) ACN + 0.04 vol .- % ácido fórmico
Gradiente – HPLC:	2- 98% B en 1.4 min, 98% B 0.75 min, flujo = 1.2 ml/min
Temperatura de Columna HPLC:	50 ° C

Método UPLCMS H_5 (Rt_{H5}):

Dimensiones de Columna –HPLC:	2.1 x 50 mm
Tipo de Columna HPLC:	Acquity UPLC HSS T3, 1.8 µm
Eluyente: HPLC:	A) agua + 0.1 Vol.% de ácido fórmico .- , B) ACN + ácido fórmico al 0.1%
Gradiente - HPLC:	10- 95% B en 1.5 min, 1.0 min B 95%, flujo = 1.2 ml/min
Temperatura de Columna HPLC:	50 ° C

Método LCMS H_6 (RT_{H6}):

Dimensiones de Columna HPLC:	2.1 x 30 mm
Tipo de Columna HPLC:	Ascentis Express C18, 2.7 µm
Eluyente: HPLC:	a) agua + 0.05 Vol.% de ácido fórmico + 0.05 acetato de amonio, B) ACN + 0,04 vol. % de ácido fórmico
Gradiente - HPLC:	2- 98% B en 1.4 min, 0.75 min B 98%, flujo = 1.2 ml/min
Temperatura de Columna HPLC:	50 ° C

LCMS método H7 (Rt_{H7}):

Dimensiones de Columna - HPLC:	4.0 x 20 mm
Tipo de Columna HPLC:	Mercury MS Synergi, 2 µm
Eluyente - HPLC:	A) agua) + 0.1 Vol. % de ácido fórmico .- , B) ACN
Gradiente - HPLC:	0.5 B min 30%, 30- 95% B en 1 min, 0,9 B min 9_5%, flujo = 2.0 ml/min
Temperatura de Columna HPLC:	30 °C

Método LCMS H8 (Rt_{H8}):

Dimensiones de Columna - HPLC: 4,0 x 20 mm

Tipo de Columna HPLC: Mercury MS Synergi, 2 µm

Eluyente: HPLC: A) agua) + 0.1 Vol.% de ácido fórmico, B) ACN

Gradiente: HPLC: 0.5 B min 70%, 70- 100% B en 1 min, 0,9 min 100% B, flujo = 2.0 ml/min

Temperatura de Columna HPLC: 30 °C

Método HPLC H9 (RTM):

Dimensiones de Columna - HPLC: 4.6 x 150 mm

Tipo de Columna HPLC: Zorbax XDB- C18, 5 µm

Eluyente: HPLC: A) agua) + 0.01% vol .- TFA, B) ACN/MeOH 1:1

Gradiente - HPLC: 1 min 30% B, 30- 100% B en 5 minutos, 100 a 30% B en 4 minutos, flujo = 1.0 ml/min

Temperatura de Columna HPLC: 40 ° C

Método HPLC H10 (RW):

Dimensiones de Columna - HPLC: 4.6 x 150 mm

Tipo de Columna HPLC: Zorbax XDB- $C_1$8, $_5$ um

Eluyente: HPLC: A) agua + 0,01 vol .- %TFA, B) ACN/MeOH 1:1

Gradiente - HPLC: 1 min 5%, 5- 100% B en 5 min, 100- 5% B en 4 minutos,

flujo = 1.0 ml/min

Temperatura de Columna HPLC: 40 ° C

Método LCMS H11 (Rt_{H11}):

Dimensiones de Columna - HPLC: 3.0 x 30 mm

Tipo de Columna HPLC: Zorbax SB- $C_1$8, $_1$,8 um

Eluyente: HPLC: A) agua + 0.05% vol .- TFA, B) ACN + Vol. 0.05 % TFA

Gradiente - HPLC: 70 - 100% B en 3,25 min, flujo = 0,7 ml/min

Método LCMS H_{12} (Rt_{H12}):

Dimensiones de Columna - HPLC: 3.0 x 30 mm

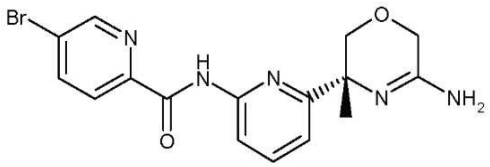
Tipo de Columna HPLC: Zorbax SB- $C_1$8, $_1$,8 um

Eluyente: HPLC:	A) agua + 0.05% vol .- TFA, B) ACN + Vol. 0.05% TFA
Gradiente - HPLC:	80 - 100% B en 3.25 min, flujo = 0.7 ml/min

Método LCMS H_{13} (Rt_{H13}):

Dimensiones de Columna - HPLC:	3.0 x 30 mm
Tipo de Columna HPLC:	Zorbax SB- $C_1$8, $_1$,8 um
Eluyente: HPLC:	A) agua + vol.0.05% - TFA, B) ACN + Vol. 0.05% TFA
Gradiente - HPLC:	40 - 100% B en 3.25 min, flujo = 0,7 ml/min

<u>Ejemplo 1:</u> [6- ((R)- 5- amino- 3- metil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]- oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- bromo- piridina- 2- carboxílico



a) 5- (6- bromo- piridin- 2- il)- 5- metil- imidazolidina- 2,4- diona

A una solución de 1- (6- bromo- piridin- 2- il)- etanona (CAS 49669- 13- 8, 8.75 g, 43.7 mmol) y cianuro potásico (4.27 g, 65.6 mmol) en etanol/agua (40.0/26.7 ml) se agregó carbonato de amonio (21.02 g, 219.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un autoclave a 100 °C durante 17 h, luego se diluyó con H_2O, 1M aq. $NaHCO_3$ soln. y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc, Et_2O y DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco pálido que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC Rt_{H4}= 0.62 min; ESIMS: 270, 272 [(M + H)+]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.86 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 1.68 (s, 3H).

b) Éster di- terc- butílico del ácido 4- (6- Bromo- piridin- 2- il)- 4- metil- 2,5- dioxo- imidazolidina- 1,3- dicarboxílico

Una solución de 5- (6- bromo- piridin- 2- il)- 5- metil- imidazolidina- 2,4- diona (22.8 g, 84.4 mmol), Boc_2O (58.8 ml, 55.3 g, 253.4 mmol) y DMAP (0.516 g, 4.22 mmol) en THF (600 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a

sequedad, luego se absorbió con EtOAc y se filtró a través de sílice. El cartucho de sílice se lavó con EtOAc y THF, los filtrados combinados se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLC Rt_{H4}= 1.23 min; ESIMS: 470, 472 [(M + H)+]; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.82 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.60 (s, 9H), 1.30 (s, 9H).

c) Acido 2- amino- 2- (6- bromo- piridin- 2- il)- propiónico

Una solución de éster di- terc- butílico del ácido 4- (6- bromo- piridin- 2- il)- 4- metil- 2,5- dioxo- imidazolidina- 1,3- dicarboxílico (31.53 g, 67.0 mmol) en 2.5M solución acuosa de NaOH (215 ml) se sometió a reflujo durante 40 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100ml) y se filtró. Los filtrados se separaron y la capa orgánica se lavó con H_2O. Las capas acuosas combinadas se evaporaron a sequedad para proporcionar un sólido que se suspendió en MeOH (350 ml) y se agitó durante 30 minutos. La suspensión se filtró y el precipitado blanco se lavó con MeOH. Los filtrados se evaporaron para proporcionar un sólido naranja pálido que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
HPLC Rt_{H4}= 0.35- 0.37 minutos; ESIMS: 245, 247 [(M + H)+]; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 5 7.607.51 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 1.62 (s, 3H).

d) 2- amino- 2- (6- bromo- piridin- 2- il)- propan- 1- ol

A una suspensión de ácido 2- amino- 2- (6- bromo- piridin- 2- il)- propiónico (25.5 g, 72.8 mmol) y Boc_2O (33.8 ml, 31.8 g, 145.7 mmol) en acetonitrilo (300 ml) y metanol (150 ml) se agregó hidróxido de tetrametilamonio (65.1 ml of a 25% aq. soln., 182 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6.5 h y se filtró. Los filtrados se lavaron con MeOH y CH_3CN, luego se evaporaron para proporcionar un sólido naranja que se trituró con DCM y salmuera. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar ácido 2- (6- bromo- piridin- 2- il)- 2- terc- butoxicarbonilamino- propiónico crudo como una espuma marrón pálido (HPLC Rt_{H4}= 0.96- 0.97 minutos, ESIMS: 345, 347 [(M + H)+]).

A una suspensión de ácido 2- (6- bromo- piridin- 2- il)- 2- terc- butoxicarbonilamino- propiónico (14.1 g, 40.8 mmol) en THF (150 ml) se agregó por porciones $NaBH_4$ (3.45 g, 90.0 mmol) a 0 °C. Se agregó por goteo solución de BF_3*Et_2O (11.39 ml, 12.75 g, 90.0 mmol) durante un periodo de 15 minutos y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 17 h a temperatura ambiente con el objeto de reaccionar el material de inicio restante, $NaBH_4$

(1.0 g, 26.43 mmol), y se agregó solución de BF3*Et_2O (3.3 ml, 26.43 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 h más. Se agregó MeOH y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 30 minutos, luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Los filtrados se evaporaron para proporcionar una espuma blanca que fue llevada a EtOAc y solución acuosa de 1N NaOH. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar éster terc- butílico del ácido [1- (6- bromo- piridin- 2- il)- 2- hidroxi- 1- metil- etil]- carbámico en una mezcla con 2- amino- 2- (6- bromo- piridin- 2- il)- propan- 1- ol. Esta mezcla (7.5 g, 9.74 mmol) es debocilada utilizando Boc_2O (5.65 ml, 5.31 g, 24.34 mmol) e hidróxido de tetrametilamonio (65.1 ml de una solución acuosa al 25%, 182 mmol) en acetonitrilo (100 ml). Después de agitar durante 1.5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se apagó con H_2O y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces nuevamente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el solvente se retiró para proporcionar un sólido amarillo que se debociló sin purificación adicional sobre una escala 8.1 g utilizando 100 ml 4N HCl acuoso. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h, se concentró y el residuo se absorbió con H_2O y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con H_2O. Las fases orgánicas combinadas se alcalinizaron utilizando solución acuosa de 2N NaOH y luego se extrajeron con EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo nuevamente dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para proporcionar 2- amino- 2- (6- bromo- piridin- 2- il)- propan- 1- ol como un sólido incoloro. HPLC Rt_{H4}= 0.35 minutos; ESIMS: 231, 233 [(M + H)+]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.73- 7.63 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 4.72- 4.69 (m, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 2.00 (br s, 2H), 1.26 (s, 3H).

e) N- [1- (6- Bromo- piridin- 2- il)- 2- hidroxi- 1- metil- etil]- 2- cloro- acetamida

A una solución de 2- amino- 2- (6- bromo- piridin- 2- il)- propan- 1- ol (4.9 g, 21.2 mmol) en DCM (50 ml) se agregó K_2CO_3 (5.86 g, 42.4 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó cloruro de 2- cloroacetilo (2.55 ml, 3.59 g, 31.8 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Se agregó MeOH (20 ml) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y DCM, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el

solvente se retiró para proporcionar N- [1- (6- bromo- piridin- 2- il)- 2- hidroxi- 1- metil- etil]- 2- cloro- acetamida como un aceite de color naranja. HPLC Rt_{H4}= 0.73- 0.77 minutos; ESIMS: 307, 309 [(M + H)+]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.35 (s, 1H), 7.70- 7.66 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 5.05- 5.02 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.68- 3.66 (m, 2H), 1.55 (s, 3H).

f) 5- (6- bromo- piridin- 2- il)- 5- metil- morfolin- 3- ona

A una solución de N- [1- (6- bromo- piridin- 2- il)- 2- hidroxi- 1- metil- etil]- 2- cloro- acetamida en terc- butanol (90 ml) se agregó KOtBu y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se apagó con H_2O y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el solvente se retiró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. HPLC Rt_{H4}= 0.73 minutos; ESIMS: 271, 273 [(M + H)+]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.72 (s, 1H), 7.82- 7.78 (m, 1H), 7.57- 7.51 (m, 2H), 4.10 (d, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 1.42 (s, 3H).

g) 5- (6- bromo- piridin- 2- il)- 5- metil- morfolina- 3- tiona

Una mezcla de 5- (6- bromo- piridin- 2- il)- 5- metil- morfolin- 3- ona (4.65 g, 17.15 mmol) y P_2S_5 (4.57 g, 20.58 mmol) en piridina (60 ml) se agitó a 80 °C bajo N_2 durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 0.5N HCl acuoso y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo pálido después de cromatografía rápida sobre gel de sílice (ciclohexano /EtOAc 100:0 a 75:25). HPLC Rt_{H4}= 0.89 minutos; ESIMS: 287, 289 [(M + H)+]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.15 (s, 1H), 7.86- 7.82 (m, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 4.44- 4.34 (d, 2H), 4.13 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 1.52 (s, 3H).

h) 5- (6- bromo- piridin- 2- il)- 5- metil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- ilamina

Una mezcla de 5- (6- bromo- piridin- 2- il)- 5- metil- morfolina- 3- tiona (1.4 g, 4.88 mmol) en 7N NH_3/MeOH (20.89 ml, 146 mmol) se agitó a 50 °C durante 3 dias en un autoclave. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se purificó mediante FC (gradient ciclohexano:EtOAc 75:25 a 50:50, luego +10% Et_3N, finalmente MeOH +10% Et_3N) para

obtener el compuesto del título crudo que se purificó adicionalmente al lavar con DCM. HPLC Rt_{H4}= 0.54 minutos; ESIMS: 270, 272 [(M + H)+]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.51 (br s, 2H), 7.83- 7.79 (m, 1H), 7.63- 7.61 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.11 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 1.51 (s, 3H).

i) Éster terc- butílico del ácido [5- (6- bromo- piridin- 2- il)- 5- metil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il]- carbámico

Una suspensión de 5- (6- bromo- piridin- 2- il)- 5- metil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- ilamina (1.100 g, 4.07 mmol), Boc_2O (1.229 ml, 1.155 g, 5.29 mmol) y DIPEA (1.067 ml, 0.789 g, 6.11 mmol) en DCM (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y DCM. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces nuevamente con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC Rt_{H4}= 0.92 minutos; ESIMS: 370, 372 [(M + H)+].

j) Éster terc- butílico del ácido (+)- y (-)- 5- (6- amino- piridin- 2- il)- 5- metil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il]- carbámico

Una mezcla de éster terc- butílico del ácido [5- (6- bromo- piridin- 2- il)- 5- metil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il]- carbámico (986 mg, 2.66 mmol), ciclohexanodimetildiamina (0.420 ml, 379 mg, 2.66 mmol), ascorbato sodico (211 mg, 1.07 mmol), NaN_3 (1385 mg, 21.31 mmol) y CuI (203 mg, 1.07 mmol) en etanol/agua (22.0/8.8 ml) se degasificó con N_2 en un baño hielo seco/EtOH. Luego la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se filtró por Hy- Flo (tierra diatomea), con EtOAc y se concentró. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano /EtOAc 0- 3 minutos 100:0, 3- 25 minutos 60:40, 40- 52 minutos 50:50) proporcionó el compuesto del título. HPLC Rt_{H4}= 0.60, 0.66 minutos; ESIMS: 305 [(M - H)+]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.77- 7.73 (m, 1H), 6.81- 6.76 (m, 2H), 4.71- 4.63 (m, 1H), 4.70- 4.56 (m, 2H), 4.06- 3.96 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

Éster terc- butílico del ácido 5 - (6- amino- piridin- 2- il)- 5- metil- 5 ,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il]- carbámico racémico se separó en enantiómeros puros mediante HPLC quiral preparativa (columna: AS Chiralpak; solventes: n- heptano/etanol /isopropilamina de 80: 12: 8; flujo: 70 ml/minutos, detección a 220 nm). Enantiómero 1: $[\alpha]_D$ = - 138.5 º (c =

1.00, MeOH). Enantiómero 2: $[\alpha]_D$ = 141.5 ° (c = 1.03, MeOH). (-)- Enantiómero 1 se utilizó para los siguientes pasos, su configuración fue (R) asignada en analogía a estructuras similares de las cuales su configuración ha sido determinada mediante cristalografía de rayos X.

k) Éster terc- butílico del ácido ((R)- 5- {6- [(5- bromo- piridina- 2- carbonil)- amino]- piridin- 2- il}- 5- metil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- carbámico

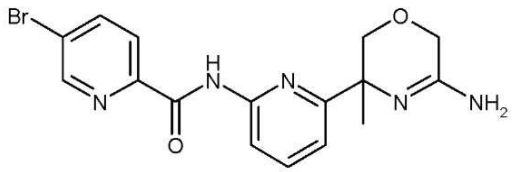
A una solución de ácido 5- bromopiridina- 2- carboxílico (34.5 mg, 0.171 mmol) en DCM (2 ml) se agregó 1- cloro- N, N ,2- trimetilpropenilamina (0.045 ml, 45.7 mg, 0.342 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ° C durante 1 h. La mezcla de reacción se agregó luego por goteo a una solución seca de éster terc- butílico del ácido (-) - 5 - (6- amino- piridin- 2- il)- 5- metil- 5 ,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin - 3- il]- carbámico (enantiómero 1 a partir del paso de procedimiento j) anterior, 47.6 mg, 0.155 mmol) y NEt_3 (0.048 ml, 34.6 mg, 0.342 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C . La mezcla de reacción se dejo calentar a temperatura ambiente y en agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción sí diluyó con DCM y se apagó con H_2O. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las Fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se purificaron dos veces mediante HPLC (Alltech Grom Saphir65 Si 10 mm columna µM 150x30, gradiente 1 n- heptano: acetato de etilo 0- 1.2 minutos 85:15, de 1.2- 9 minutos 0:100, 0:100, 9- 12 minutos, 0:100 gradiente 2 de n- heptano: EtOAc: MeOH 0- 1.2 minutos 47:50:3, 1.2- 9min 0:60:40, 9- 12min 0:60:40 , el flujo de 50 ml/minutos, detección de 254 nm] HPLC Rt_{H4} = 1.10 minutos; ESIMS:. 490, 492 [(M + H) +].

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

A una solución de éster terc- butílico del ácido 5- {6- [(5- bromo- piridina- 2- carbonil)- amino]- piridin- 2- il}- 5- metil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- carbámico (43 mg, 0.088 mmol) en DCM (270 µl) se agregó TFA (270 µl, 400 mg, 3,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con solución 1M $NaHCO_3$ acuosa y se diluyó con DCM. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces nuevamente con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía rápida manual (NH_3- gel de sílice desactivado, hexano: DCM: MeOH 10:10:01 luego DCM: MeOH 10:1, luego 0,1% NH_3 y finalmente MeOH 1% NH_3) para proporcionar el compuesto

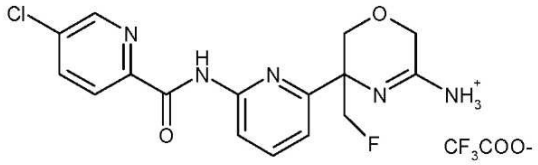
del título como un sólido incoloro. A una solución de la base libre en DCM se agregó HCl/Et_2O 2N 1 equivalente y la sal de hidrocloruro resultante se recolectó. HPLC Rt_{H4} = 0.76 minutos; ESIMS: 390, 392 [(M +H) +]; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8.88 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,27- 8,24 (m, 1H), 8,24 a 7,98 (m , 1H), 7,33 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 1,78 (s, 3H).

<u>Ejemplo 2:</u> [6 - (5- amino- 3- metil- 3 ,6- dihidro- 2H- [1,4]- oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]– amida del ácido 5- bromo- piridina- 2- carboxílico



El racemato del Ejemplo 1 puede prepararse mediante un procedimiento análogo a aquel utilizado en el Ejemplo 1 terminando la síntesis mediante el uso de la mezcla racémica obtenida en el paso j) del Ejemplo 1 y tiene los mismos datos analíticos.

<u>Ejemplo 3:</u> Trifluoro acetato de 5- {6- [(5- cloro- piridina- 2- carbonil)- amino]- piridin- 2- il}- 5- fluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il- amonio



a) Éster dietilico del ácido 2 - (6- bromo- piridin- 2- il)- malónico

Diisopropilamida de litio (2.0 M en solución de heptano /THF/etil benceno, 581.3 ml) se llevó a THF seco (400 ml) y se enfrió a - 78 °C. Se agregó 2- bromo- 6- metil piridina (50.0 g, 296.64 mmol) lentamente a la solución de LDA. A la misma temperatura durante 15 minutos., Se dejó en agitación constante durante 30 minutos. Luego se agregó etilcloroformiato (94.62 g, 871.94 mmol) en THF seco (50 ml) por goteo a los contenidos y la masa de reacción se dejo en agitación a -78 ° C durante 2 h. La mezcla de reacción se apagó con solución saturada de cloruro de amonio y el producto formado se extrajo con acetato de etilo lavando con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 Anhídrido. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo 10% en hexano para proporcionar el compuesto del título de como un líquido de color marrón. Rendimiento = 65.0 g (71.4%). TLC (10% acetato de

etilo en hexano) Rt_f = 0.31; LCMS: Rt_{H8} = 1.866; [M +1] = 315.8 y 317.9, HPLC: Rt_{H9} = 4.636 minutos (48%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.587 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 3,91 (s, 1H), 4,25 - 4,09 (m, 4H), 1,24 (t, 6H).

b) Ácido (6- bromo- piridin- 2- il)- acético

Se agregó éster dietílico del ácido 2 - (6- bromo- piridin- 2- il)- malónico (64.0 g, 202.4 mmol) a una solución de carbonato de potasio de (279.8 g, 2.024 mmol) en agua (400 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 100 º C durante 36 h. La mezcla de reacción se trató con solución de cloruro de amonio y el producto formado se extrajo con acetato de etilo (3 x 800 ml) y se lavó con salmuera (10 ml). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. Rendimiento = 34.0 g (77,7%). TLC (50% acetato de etilo en hexano) R_f 0,11; LCMS: R_{H8} = 0.45; [M +1] = 216.0 y 218.0.

c) Éster etílico del ácido (6- bromo- piridin- 2- il)- acético

A una solución de ácido (6- bromo- piridin- 2- il)- acético (34.0 g, 158.14 mmol) en etanol (300 ml) se agregó H_2SO_4 concentrado (5.0 ml) y se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida hasta sequedad. Se agregó agua al residuo y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. La purificación de cromatografía en columna proporcionó el compuesto del título de como un líquido marrón. Rendimiento = 31.2 g (82%). TLC (20% acetato de etilo en hexano) R_f = 0.51; LCMS: Rt_{H7} = 0.996, $[M+1]^+$ = 244.0 y 246.0, HPLC: Rt_{H9} = 3.87 minutos (97,2%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,53 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 4.19 (q, 2H), 3,83 (s, 2H), 1,25 (t, 3H).

d) Éster etílico del ácido 2 - (6- bromo- piridin- 2- il)- 3- hidroxi- 2- hidroximetilo- propiónico

A la solución de para formaldehído (9.6 g, 319.55 mmol) y etóxido de sodio (0.87 g, 12.784 mmol) en THF seco (250 ml) se agregó éster etílico del ácido(6- bromo- piridin- 2- il)- acético (31.2 g, 127.82 mmol) a 0 ° C a - 10 ° C y la mezcla de reacción se dejó a la misma temperatura durante 4 h. Los sólidos formados en la mezcla de reacción se filtraron y se lavaron con acetato de etilo y el filtrado se concentró para obtener el producto crudo como un

líquido marrón. Rendimiento = 30.0 g (crudo). TLC (30% etil acetato en hexano) R_f = 0,28; LCMS: Rt_{H8} = 0.702, M +1 = 304.0 y 306.0.

e) Éster etílico del ácido 2- (6- bromo- piridin- 2- il)- 3- metoximetoxi- 2- metoximetoximetil- propanóico

A la solución de éster etílico del ácido 2 - (6- bromo- piridin- 2- il)- 3- hidroxi- 2- hidroximetil- propiónico (30.0 g, 98.638 mmol) en THF seco (250 ml) se agregó bromuro de tetrabutil- amonio (15.8 g, 49.319 mmol) y diisopropil-etilamina (127.47 g, 163.0 ml), seguido por la adición por goteo de cloruro de metoximetilo a temperatura ambiente. Los contenidos de la reacción resultante se mantuvieron a reflujo a 65 º C durante 3 horas y se enfriaron a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar el compuesto del título de como un líquido marrón. Rendimiento = 20.4 g (52%). TLC (30% acetato de etilo en hexano) R_f = 0.55; LCMS: Rt_{H7} = 1.639, [M +1] + = 392,0 y 394,0; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,49 (t, 1H), 7.35 (d , 1H), 7,22 (d, 1H), 4,62- 4,47 (m, 4H), 4.24- 4.16 (m, 6H), 3,25 (s, 6H), 1,23 (t, 3H).

f) Acido 2 - (6- bromo- piridin- 2- il)- 3- metoximetoxi- 2- metoximetoximetil- propionico

Se agregó hidroxido de litio (10.69 g, 254.95 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 2 - (6- bromo- piridin- 2- il)- 3- metoximetoxi- 2- metoximetoximetil- propionico (20.0 g, 50.99 mmol) en etanol (100 ml) y agua (100 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche. La masa de reacción se concentró bajo presión reducida y se acidificó con HCl diluido a 0 ºC. El producto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una cantidad mínima de salmuera. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título de como un líquido de color marrón. Rendimiento = 18,0 g. TLC (50% de etil acetato en hexano) R_f = 0.05; LCMS: Rt_{H8} = 1.383, [M +1] = 364.0 y 366.0, HPLC: Rt_{H9} = 3.844 minutos (49%) y 3.885 minutos. (22%).

g) 1 - (6- bromo- piridin- 2- il)- 2- metoximetoxi- 1- metoximetoximetil- etilamina

A una suspensión de ácido 2 - (6- bromo- piridin- 2- il)- 3- metoximetoxi- metoximetoximetil- propionico (18.0 g) en tolueno (150 ml) se agregó azida de difenil- fosforilo (4.08 g, 148.27 mmol) y trietilamina (14.97 g [20.6 ml], 148.27 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 100 º C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura

ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en THF (600 ml) y se agregó una solución de 20% de NaOH a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El solvente se removió bajo presión reducida, el producto formado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, luego se secó sobre MgSO4. La porción orgánica se concentró bajo presión reducida y la purificación por cromatografía en columna del producto crudo utilizando acetato de etilo al 35% en hexano proporcionó el compuesto del título como un líquido marrón. Rendimiento = 15.0 g (88% [2 pasos]). TLC (acetato de etilo al 70% en hexano) R_f = 0.51; LCMS: Rt_{H7} = 0.28, [M +1] = 335.0 y 337.0.

h) N- [1 - (6- bromo- piridin- 2- il)- 2- metoximetoxi- 1- etil- metoximetoximetil]- 2- cloro- acetamida

A una solución de 1 - (6- bromo- piridin- 2- il)- 2- metoximetoxi- 1- metoximetoximetil- etilamina (15.0 g, 44.75 mmol) en DCM (150 ml) se agregó solución de Na_2CO_3 acuoso (10.91 g, 102.925 mmmol en agua, 30 ml) se agregó a 0 ° C y se agitó durante 10 minutos. Se agregó cloroacetilcloruro (5.56 g, 49.225 mmol) a la mezcla de reacción resultante a 0 ° C y se continuó la agitación durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción en se diluyó con DCM (~ 1 l), y la mezcla de reacción se diluyó al lavar con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhídrido. La capa orgánica se separó y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un líquido marrón. Rendimiento = 9.0 g (48%). TLC (50% de acetato de etilo en hexano) R_f = 0.54; LCMS: Rt_{H7} = 1,341, [M +1] = 411,0 y 413,0, HPLC: Rt_{H9} = 4,27 minutos (50,4%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 (d, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7,46- 7,37 (m, 2H), 4,59- 4,52 (m, 4H), 4.23- 4.17 (m, 4H), 4,09 - 4,04 (m, 2H), 3,21 (s, 6H).

i) N- [1 - (6- bromo- piridin- 2- il)- 2- hidroxi- 1- hidroximetil- etil]- 2- cloro- acetamida

A una solución de N- [1 - (6- bromo- piridin- 2- il)- 2- metoximetoxi- 1- etil- metoximetoximetil- etil]- 2- cloro- acetamida (9.0 g, 21.861 mmol) en etanotiol (30 ml) y BF_3 se agregó Et_2O (9.3 g, 141.93 mmol) a 0 ° C y se agitó durante 10 minutos. La agitación se continuó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con solución de $NaHCO_3$ saturado y el producto formado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con solución de salmuera, seguido por secado sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando metanol al 2% en cloroformo para obtener el compuesto del título como un líquido marrón. Rendimiento = 5,5 g (77%). TLC (10% metanol en

Cloroformo) R_f = 0,51; LCMS: Rt_{H8} = 0,916, [M +1] = 322,9 y 324,8; HPLC Rt_{H9} = 5.931 minutos (89%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.27 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,42- 7,39 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4.9 a 4.7 (m, 4H), 3,95 (d, 2H).

j) 5 - (6- bromo- piridin- 2- il)- 5- hidroximetil- morfolin- 3- ona

A la solución de N- [1 - (6- bromo- piridin- 2- il)- 2- hidroxi- 1- hidroximetil- etil]- 2- cloro- acetamida (5.4 g, 16.69 mmol) en t- BuOH (80 ml) se agregó t- BuOK (2.06 g, 18.38 mmol) a temperatura ambiente seguido por yoduro de sodio (0.25 g, 1.669 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se trató con agua. El compuesto presente en el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto gomoso. La trituración adicional del producto formado con n- pentano (5.0 ml) y éter dietílico (5.0 ml) proporcionó el compuesto del título como un compuesto gomoso amarillo palido. Rendimiento = 3,3 g (68,8%). TLC (50% de acetato de etilo en hexano) R_f = 0,21; LCMS: Rt = 0.155, [M +1] = 286,9 y 288,8; HPLC Rt_{H8} = 3,03 minutos (69,8%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.40 (s, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,57 (d, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,15 (d, 1H), 3,99 (d, 2H), 3,88 (d, 1H), 3.71- 3,60 (m, 2H).

k) 5 - (6- bromo- piridin- 2- il)- 5- fluorometil- morfolin- 3- ona

A una solución de 5 - (6- bromo- piridin- 2- il)- 5- hidroximetil- morfolin- 3- ona (2.8 g, 9.756 mmol) en THF seco (30 ml), se agregó trifluoruro de dietilamino azufre (4.72 g, 29.268 mmol) a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 4 h. Luego se agregó Na_2CO_3 a la mezcla de reacción resultante y se agitó durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo como residuo gomoso. La purificación del producto crudo con acetato de etilo al 45% en el sistema solvente de hexano proporcionó el compuesto del título como sólido blancuzco. Rendimiento = 1,15 g (40%). TLC (70% acetato de etilo en hexano) R_f = 0,49; LCMS: Rt_{H7} = 0,383, [M +1] + = 289 y 289; HPLC Rt_{H9} = 3.27min (84%); 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,62 (t, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7.09 (H. s, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,52 (dd, 1H), 4,32- 4,17 (m, 3H), 3,98 - 3,93 (dd, 1H), ^{19}F RMN (376,2 MHz): δ - 255,65 (t, 1F).

l) [6 - (3- fluorometil- 5- oxo- morfolin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- cloro- piridina- 2- carboxílico

Una mezcla de xanteno de 4,5- bis (difenil fosfino) - 9,9- dimetilo (0.04 g, 0.069 mmol), tris (dibencilideno- acetona)di- paladio (0) (0.032 g, 0.035 mmol) y carbonato de cesio (0.678 g, 2.083 mmol) se colocó en 1,4- dioxano y degasificó con argón durante 10 minutos. Se agregó 5 - (6- bromo- piridin- 2- il)- 5- fluorometil- morfolin- 3- ona (0.2 g, 0.694 mmol) seguido por 5- cloropicolinamida (0.119 g, 0.764 mmol) a la mezcla resultante y se desgasificó con argón durante 5 minutos adicionales. Luego la mezcla de reacción se calentó a 80 ° C durante 16 horas se enfrió a temperatura ambiente. Los contenidos de la reacción fueron tratados con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre. Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para obtener líquido el cual se trituró con n- pentano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blancuzco. Rendimiento = 0,24 g (crudo). TLC (50% acetato de etilo en hexano) R_f = 0,45; LCMS: Rt_{H8} = 1,215, [M +1] = 365,1 y 366,9; HPLC Rt_{H9} = 4.367 minutos (53%).

m) [6 - (3- fluorometil- 5- tioxo- morfolin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- cloro- piridina- 2- carboxílico

A una solución de [6 - (3- fluorometil- 5- oxo- morfolin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- cloro- piridina- 2- carboxílico (0.24 g, 0.658 mmol) en THF (10,0 ml) se agregó el reactivo de Lawesson (0.798 g, 1.974 mmol) a temperatura ambiente y se calentó a una temperatura de reflujo durante 24 h. La masa de reacción se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó directamente mediante cromatografía en columna utilizando el acetato de etilo al 23% en hexano para proporcionar el compuesto del título como sólido blancuzco. Rendimiento = 0,19 g (72% [2 pasos]). TLC (50% acetato de etilo en hexano) R_f = 0,71; LCMS: Rt_{H8} = 1,578, [M +1] + = 381,1 y 382,9.

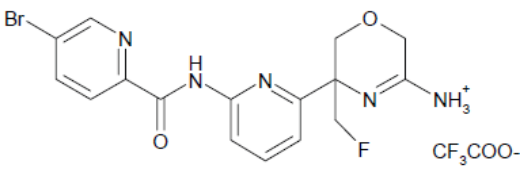
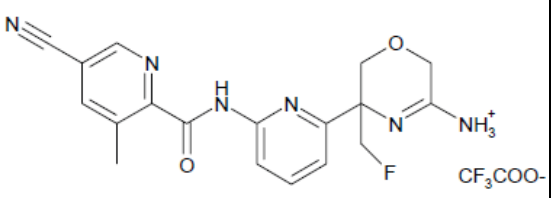
n) Trifluoroacetato de 5- {6- [(5- cloro- piridina- 2- carbonil)- amino]- piridin- 2- il}- 5- fluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il- amonio

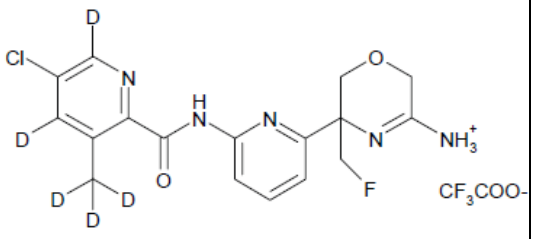
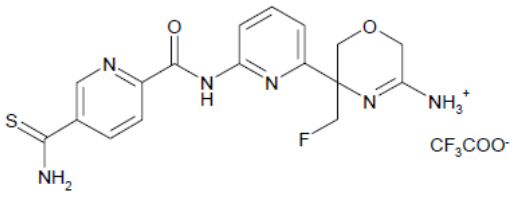
A una solución de [6 - (3- fluorometil- 5- tioxo- morfolin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- cloro- piridina- 2- carboxílico (0.19 g, 0.499 mmol) en metanol (2.0 ml), se agregó amoniaco al 10% en metanol (8.0 ml) a 0 ° C en un tubo sellado y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La masa de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó directamente mediante HPLC preparativa. Condiciones: Columna: C18-

ZORBAX 21,2 x 150 mm, 5 µm. fase móvil: 0.1% de TFA en agua (A) / ACN, flujo: 20 ml/minutos. Rendimiento: 86 mg (36%). M.P: 216- 218 ° C. TLC (20% metanol en cloroformo) R_f = 0,45; LCMS: Rt_{H8} = 0,194 [M +1] = 364,0 y 366,1; HPLC Rt_{H9} = 3,222 minutos (98,7%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.85 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,50- 8,79 (m, 2H), 8.31 - 8.23 (m, 3H), 8,06 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,85 (dd, 1H), 4,62 (dd, 2H), 4,25 - 4.16 (m, 2H). La formación del producto también fue confirmada por RMN- 2D ROESY.

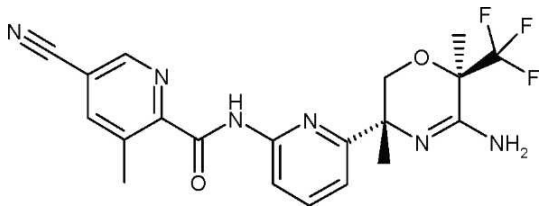
<u>Ejemplos 4 a 7:</u> Los compuestos indicados en la tabla 4 se prepararon por un procedimiento análogo a los utilizados en el ejemplo 3.

<u>Tabla 4</u>

EJEMPLO	**Compuesto**	**1H- RMN** (δ DMSO- d_6)	**MS [M / z; (M +1) +]**
4	 Trifluoro acetato 5 - {6 - [(5- bromo- piridina- 2- carbonilo)- amino] - piridin- 2- il}- 5- fluorometil- 5 ,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il- amonio	10.74 (s, 1H), 10.34 (S, 1H), 9.35 (s, 1H), 8,92 (t, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,05 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,86 (dd, 1H), 4,62 (dd, 2H), 4,25 4,15 (m, 2H).	LCMS: Rt_{H8} = 0.239 [M +1] = 408.0, 410,0
5		9,01 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7.874 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,59 - 4,45 (m, 2H), 4,03 - 3,85 (m,	LCMS: Rt_{H8} = 0,127; [M +1] = 369,4

	Trifluoro acetato de 5 - {6 - [(5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carbonilo)- amino]- piridin- 2- il} - 5 - fluorometil- 5 ,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il- amonio	6H), 2,61 (s, 3H), 1,89 (s, 3H).	
6	 Trifluoro acetato 5 - {6 - [(4,6- dideutero- 5- cloro- 3- trideuterometil- piridina- 2- carbonilo) - amino]- piridin- 2- il}- 5- fluorometil- 5, 6 - dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il- amonio	10,80 (s, 1H), 10,54 (S, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,99- 4,76 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 4.18 (t, 2H).	LCMS: Rt_{H8} = 0.208; [M +1] = 383,3
7	 Trifluoro acetato de 5- {6- [(5- Tiocarbamoil- piridina- 2- carbonil)- amino]- piridin- 2- il}- 5- fluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il- amonio	10.82 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 90.1- 9.09 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.28 (dd, 2H), 8.06 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 5.03- 4.78 (m, 2H), 4.61 (dd, 2H), 4.26- 4.16 (m, 2H).	LCMS: Rt_{H7} = 0.153; [M+1] = 389.1

Ejemplo 8: **[6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluoro- metil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico**



a) Éster terc- butílico del ácido 4 - (6- bromo- piridm- 2- il)- 4- metil- 2- oxo- 2lambda * 4 *- [1,2,3] oxatiazolidina- 3- carboxílico

A una solución pre- enfriada de cloruro de tionilo a 0 º C (3.42 ml, 5.57 g, 46.8 mmol) en piridina (9.46 ml, 9.25 g, 117.0 mmol) se agregó por goteo una solución de éster terc- butílico del ácido [1 - (6- bromo- piridin- 2- il)- 2- hidroxi- 1- metil- etil]- carbámico (ver Ejemplo 1 paso d), 7.75 g, 23.4 mmol) en DCM (230 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, Luego se agregó 5 N HCl acuoso y DCM, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (mezcla de diastereómeros) como un sólido de color naranja. HPLC Rt_{H4} = 1.16, 1.20 minutos (diastereómeros); ESIMS: 377, 379 [(M + H) +].

b) Éster terc-butílico del ácido 4 - (6- bromo- piridin- 2- il)- 4- metil- 2 ,2- dioxo- 2- lambda *6*- [1,2,3] oxatiazolidina- 3- carboxílico

A una solución de éster terc- butílico del ácido 4 - (6- bromo- piridin- 2- il)- 4- metil- 2- oxo- 2lambda *4*- [1,2,3] oxatiazolidina- 3- carboxílico (8.83 g, 23.4 mmol) en acetonitrilo (60 ml) y H_2O (30 párrafo.0 ml) se agregó $RuCl_3$ (0.971 g, 4.68 mmol) y $NalO_4$ (10.01 g, 46.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ° C durante 2 horas. Se agregó H_2O y DCM, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM y se filtró a través de gel sílice, el filtrado se evaporó y el residuo se trituró con TBME (10 ml) y n- hexano (100 ml). El precipitado resultante se filtró y se lavó con n- hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro. HPLC Rt_{H4} = 1,16 minutos; ESIMS: 393, 395 [(M + H) +]; $_1H$

RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.637.59 (m, 1H), 7,47- 7,42 (m, 2H), 4.73 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

c) Éster etílico del ácido (R)- 2- [(RS)- 2- (6- bromo- piridin- 2- il)- 2- tert- butoxicarbonilamino- propoxi]- 3,3,3- trifluoro- 2- metil- propiónico

A 0 °C se agregó NaH (0.508 g de una dispersión de 60% en aceite mineral, 12.69 mmol) una solución de éster terc- butílico del ácido 4 - (6- bromo- piridin- 2- il)- 4- metil- 2 ,2- dioxo - 2lambda * 6 *- [1,2,3] oxatiazolidina- 3- carboxílico (3.84 g, 9.76 mmol) y éster etílico del ácido (R) - 3,3,3- trifluoro- 2- hidroxi- 2- metil - propiónico (2.54 g, 13,67 mmol) en DMF (10 ml de solución. presecada sobre tamices 4Å mol.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego a 60 ° C durante 17 h. La mezcla de reacción se apagó con H_2O y se diluyó con 1N HCl acuoso y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de 0- 5 minutos 100:0.50 - 30 minutos 90:10, 90:10 30- 40, 40- 50 minutos 80:20, 50- 55 minutos 80: 20) proporcionó el compuesto del título (mezcla de diastereómeros) como un aceite transparente. HPLC Rt_{H4} = 1,39 minutos; ESIMS: 499, 501 [(M + H) +].

d) Éster terc- butílico del ácido [(RS)- 1- (6- bromo- piridin- 2- il)- 2- ((R)- 1- carbamoil- 2,2,2- trifluoro- 1- metil- etoxi)- 1- metil- etil]- carbámico

Una solución de éster etílico del ácido (R)- 2- [(RS)- 2- (6- bromo- piridin- 2- il)- 2- tert- butoxicarbonilamino- propoxi]- 3,3,3- tri- fluoro- 2- metil- propiónico (3.0 g, 6.01 mmol) en 7N NH_3/MeOH (6.5 ml) se agitó en un vial de vidrio sellado a 55 ° C durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC Rt_{H4} = 1.12, 1.14 minutos (diastereómeros); ESIMS: 470, 472 [(M + H) +].

e) Éster terc- butílico del ácido [(RS)- 1- (6- bromo- piridin- 2- il)- 2- ((R)- 1- ciano- 2,2,2- trifluoro- 1- metil- etoxi)- 1- metil- etil]- carbámico

A una solución preenfriada a 0 ° C de éster terc- butílico del ácido [(RS)- 1- (6- bromo- piridin- 2- il)- 2- ((R)- 1- carbamoil- 2,2,2- trifluoro- 1- metil- etoxi)- 1- metil- etil]- carbámico (2.18 g, 4.64 mmol) y NEt_3 (1.615 ml, 1.173 g, 11.59 mmol) en DCM (30 ml) se agregó por goteo TFAA (0.773 ml, 1.168 g, 5.56 mmol). Después de agitar durante 5 minutos

a 0 ° C, luego durante 1hora a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con solución de Na_2CO_3 acuoso saturado y con DCM. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite amarillo pálido el cual se agitó con 7N NH_3/MeOH durante 5 minutos. La mezcla se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía rápida (ciclohexano: acetato de etilo 0- 3 minutos 100:0, 3- 35 minutos 65:35) para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro.
HPLC Rt_{H4} = 1,30 minutos; ESIMS: 452, 454 [(M + H) +]; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 5 7,59- 7,53 (m, 1H), 7,42- 7,36 (m, 2H), 5.66 (br s, 1H), 4,41- 4,31 (m, 1H), 4.25 a 4.18 (m, 1H), 1,71 (d, 3H), 1,66 (d, 3H), 1,43 (s, 9H).

f) (R)- 2- [(RS)- 2- amino- 2- (6- bromo- piridin- 2- il)- propoxi]- 3,3,3- trifluoro- 2- metil- propionitrilo

Una solución de éster terc- butílico del ácido [(RS)- 1- (6- bromo- piridin- 2- il)- 2- ((R)- 1- ciano- 2,2,2- trifluoro- 1- metil- etoxi)- 1- metil- etil]- carbámico (0,456 g, 1,008 mmol) y TFA (1,554 ml, 2,299 g, 20,17 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró y se trituró con 7N NH_3/MeOH a temperatura ambiente durante 20 minutos y una vez más se concentró para proporcionar el compuesto del título el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. HPLC Rt_{H4} = 0,69, 0,73 minutos (diastereómeros); ESIMS: 352, 354 [$(M + H)^+$].

g) (2R, 5RS)- 5- (6- bromo- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- ilamina

Una suspensión de (R) - 2 - [(RS)- 2- amino- 2- (6- bromo- piridin- 2- il)- propoxi] - 3,3,3- trifluoro- 2- metil- propionitrilo (0.688 g, 1,172 mmol), N- acetil- L- cisteína (0,383 g, 2,344 mmol) y K_2CO_3 (0,356 g, 2,560 mmol) en abs. Se agitó EtOH (4 ml) a 80 ° C durante 18 h. La mezcla de reacción se apagó con solución acuosa de K_2CO_3 al 10% y se extrajo 3x con TBME. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. HPLC Rt_{H4}= 0.68- 0.70 minutos; ESIMS: 352, 354 [$(M + H)^+$].

h) Éster terc- butílico del ácido [(2R,5R)- 5- (6- Bromo- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il]- carbámico y (2R, 5S)- diastereómero

Una mezcla de (R)- 5 - (6- bromo- piridin- 2- il) - 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5 ,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- ilamina, Boc_2O y DIPEA en DCM (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se apagó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se diluyó con DCM. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La purificación HPLC (Alltech Grom Saphir 65 Si, 10µm, columna de 250x50mm, gradiente Hept: EtOAc 0- 1,6 minutos 85:15, 1.6- 16 minutos 0:100, 16- 21.2 minutos 0:100, flujo de 100 ml / minutos, detección: 254 nm) proporcionó el (2R, 5R) deseado así como también el diastereoisómero (2R, 5S) no deseado. HPLC Rt_{H4} = 1,28 minutos (2R, 5S), 1,30 minutos (2R, 5R); ESIMS: 452, 454 $[(M + H)^+]$; ^1H NMR (2R, 5R) (400 MHz, CDCl3): δ 10.98 (br s, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,08 (d, 1H),

I. 62 (s, 3H), 1,55 (s, 12H); 1H NMR (2R, 5S) (400 MHz, CDCl3): δ 11.01 (br s, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,91 (d, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,55 (s, 19H).

i) Éster terc- butílico del ácido ((2R,5R)- 5- {6- [(5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carbonil)- amino]- piridin- 2- il}- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- carbámico

Una mezcla de éster terc- butílico del ácido [(2R,5R)- 5- (6- Bromo- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il]- carbámico (60,00 mg, 0,133 mmol), 5- ciano- 3- metilpicolinamida (23,52 mg, 0,146 mmol), fosfato de xanteno (6,91 mg, 0,012 mmol) y Cs_2CO_3 (60,50 mg, 0,186 mmol) en dioxano (0,611 ml) se degasificó con argón durante 5 minutos, luego se agregó Pd_2dba_3 (3,64 mg, 3,98 µmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 ° C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y TBME. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo nuevamente con TBME. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La purificación HPLC (Alltech Grom Saphir 65 Si 10 µM columna, 150x30 mm, gradiente de n- heptano: acetato de etilo 0- 1,2 minutos 75:25, 1,2- 9 minutos 0:100, 0:100 9- 12 minutos, flujo: 50 ml / minutos, detección: 254 nm) proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro. HPLC Rt_{H4} = 1,37 minutos; ESIMS: 533 $[(M + H)^+]$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ

11. 22 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7.84 a 7.80 (m, 1H), 7,13 (d, 1H) , 4,37 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 2,88 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,57 (br s, 12H).

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

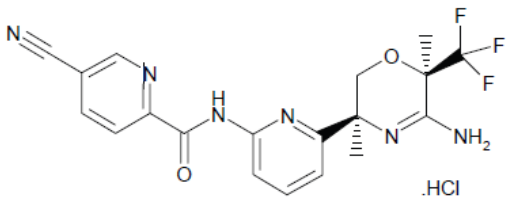
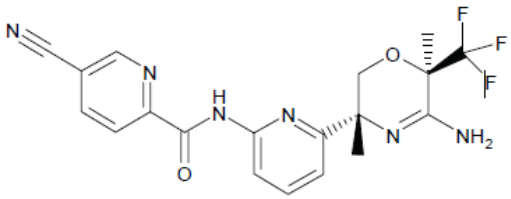
A una solución de éster terc- butílico del ácido ((2R,5R)- 5- {6- [(5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carbonil)- amino]- piridin- 2- il}- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- carbámico (50,0 mg, 0,094 mmol) en DCM (0,3 ml) se agregó TFA (0.289 ml, 428,0 mg, 3,760 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se evaporó, se agregó solución de $NaHCO_3$ saturada acuosa y se agregó TBME, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con TBME. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron y el residuo se lavó con MeOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro. HPLC Rt_{H4} = 0,84 minutos; ESIMS: 433 $[(M + H)^+]$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,85 (s, 1H), 8,21- 8,18 (m, 2H), 7,82 a- 7,78 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,46 - 1,45 (2s, 6H).

Ejemplos 9 y 10: Los compuestos listados en la Tabla 5 se pueden preparar mediante un procedimiento análogo al utilizado en el Ejemplo 8.

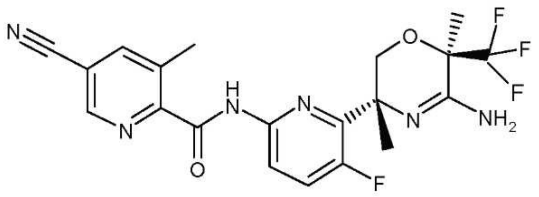
Las sales de hidrocloruro se obtuvieron a partir de soluciones de la base libre correspondiente mediante la adición de ácido hidroclorico en dioxano o ácido hidroclorico en dietileter y la evaporación de los solventes.

Tabla 5

Ejemplo	**Compuesto**	**^{1}H- RMN**	**MS [m / z; $(M+1)^+$]**

9	 Hidrocloruro de [6- ((3S,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido5- ciano- piridina- 2- carboxilico	(δ; $CDCl_3$): 10.26 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.29- 8.12 (m, 2H), 7.78- 7.76 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.14 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 1.69 (br s, 3H), 1.55 (br s, 3H).	UPLCMS: Rt_{H4} = 0.77 [M +1] = 419,3
Ejemplo	**Compuesto**	**^{1}H- NMR**	**MS [M / z; (M +1) +]**
10	 [6 - ((3R, 6R)- 5- amino- 3 ,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3 ,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- piridina- 2- carboxílico	(δ, CD_3OD): 9,07 (D, 1H), 8,45- 8,39 (m, 2H), 8,22 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 4,19 (D, 1H), 3,83 (d, 1H), 1,47 (s, 6H).	UPLCMS: RtH4 = 0.79 [M +1] = 419,3

<u>Ejemplo 11:</u> [6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico



a) 2 - (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- propano- 2- ol

A una solución de 2- bromo- 5- fluoropiridina (25 g, 142 mmol) en dietileter (600 ml) se agregó lentamente n- butil- litio (2,5 M en hexano, 56,8 ml, 142 mmol) a - 78 º C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción de color amarillo resultante se agitó a - 78 º C durante 2 horas y se agregó acetona seca (11,47 ml, 156 mmol) durante 30 minutos. La agitación continuó a - 78 º C durante 1 hora. Se agregó HCl (2 N, 50 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 0 º C. El pH de la mezcla se ajustó a ~ 7 con una solución de 2N HCl. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo (29,36 g de rendimiento) se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano: acetato de etilo 9:1): 22,3 g (67,1% de rendimiento). TLC (ciclohexano/acetato de etilo 9:1) R_f = 0,33; LCMS Rt_{H5} minutos = 0,89 (ES + 234, 236). ^{1}H- RMN (360 MHz, DMSO- d_6): 7.72 a 7.62 (m, 2H), 5,27 (s, 1H, OH), 1,50 (s, 6H, 2xCH3).

b) 6- bromo- 3- fluoro- 2- isopropenil- piridina

A una solución de 2 - (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- propano- 2- ol (22,3 g, 95 mmol) y anhídrido del ácido metansulfónico (49,8 g, 286 mmol) en diclorometano se agregó por goteo trietilamina (53,1 ml, 381 mmol) a 0 º C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se apagó con una solución de carbonato de sodio acuoso y se diluyó con diclorometano. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío (volátil). El aceite de color marrón crudo se sometió a cromatografía sobre sílice (ciclohexano: acetato de etilo 9:1) para proporcionar el compuesto del título como un líquido claro. 17.35 g (84% de rendimiento). TLC (ciclohexano / acetato de etilo 9:1) R_f = 0,58; ^{1}H- RMN (360 MHz, $CDCl_3$): 7,26- 7,15 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 2,12 (s , 3H, CH3).

c) 2 - (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- propano- 1 ,2- diol

A una solución de 6- bromo- 3- fluoro- 2- isopropenil- piridina (17,35 g, 80 mmol) en acetona (45 ml) y Agua (90 ml) se agregó hidrato de N- metilmorfolina- N- óxido (11,4 g, 84 mmol) y tetróxido de osmio (5,04 ml, 0,402 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 44 horas. Se agregó ditionito de sodio (2 g) en Agua (70 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y se filtró y concentró al vacío. Se agregó acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido levemente amarillo18.29 g (rendimiento 91%). LCMS Rt_{H5} = 0,64 minutos (ES + 250, 252); ^{1}H- RMN (360 MHz, $CDCl_3$): 7,46 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 5,09 (s, 1H, OH), 3,96 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 2,45 (amplio, 1H, OH), 1,53 (s, 3H, CH3).

d) 2 - (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2- hidroxi- propil éster del ácido metansulfónico

A una solución de 2 - (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- propano- 1 ,2- diol (18,29 g, 73,1 mmol) en diclorometano (350 ml) se agregó trietilamina (20,39 ml, 146 mmol). Se agregó cloruro de metanosulfonilo (6,27 ml, 80 mmol) por goteo a 0 ° C durante 10 minutos. La agitación continuó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. 31.46 g (crudo, se utilizó sin purificación adicional en el paso siguiente). LCMS Rt_{H5} = 0,81 minutos. (ES + 328, 330); ^{1}H- RMN (360 MHz, $CDCl_3$): 7,52 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 5,13 (s, 1H, OH), 4,61 (d, 1H), 4.45 (d , 1H), 3,05 (s, 3H, CH_3SO_2), 1,61 (s, 3H, CH_3).

e) 1- azido- 2- (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- propano- 2- ol

Una mezcla de 2 - (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2- hidroxi- propil éster de ácido metanosulfonico (5 g, 15.24 mmol), cloruro de amonio (4.08 g, 76 mmol) y azida de sodio (2.476 g, 38.1 mmol) en etanol (100 ml) se agitó a 80 ° C durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. 3,1 g (rendimiento del 74%). TLC (ciclohexano / acetato de etilo 9:1) R_f = 0,35; LCMS Rt_{H5} = 0,97 minutos. (ES + 275, 277); ^{1}H- RMN (360 MHz, CDCfe): 7,51 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 5,18 (s amplio, 1H, OH), 3.68-3.60 (AB sistema, 2H), 1,59 (s, 3H, CH_3).

f) 6- bromo- 3- fluoro- 2- (2- metil- aziridin- 2- il)- piridina

A una solución de 1- azido- 2- (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- propano- 2- ol (11.2 g, 40.7 mmol) en THF (60 ml) se agregó trifenilfosfina (10.68 g, 40.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El solvente se retiró al vacío y el residuo obtenido se disolvió en dietileter y se filtró a través de un tapón de algodón para quitar el óxido de trifenilfosfina. El filtrado se lavó con ácido cítrico (9.6 g en 20 ml de agua) y la fase orgánica se separó. La capa acuosa se alcalinizó con NaOH 2N y extrajo con dietileter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título con algo de TPPO presente: 8.1 g aceite amarillo (69% rendimiento). TLC (ciclohexano /acetato de etilo 2:1) R_f = 0.28; LCMS Rt_{H6} = 0.46 (ES + 231, 233); ^{1}H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,34 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,65 (s,
3H, CH_3).

g) 6- bromo- 3- fluoro- 2- [2- metil- 1- (2- nitro- bencenosulfonilo)- aziridin- 2- il]- piridina

A una solución de 6- bromo- 3- fluoro- 2- (2- metil- aziridin- 2- il)- piridina (8 g, 27.7 mmol) en THF (48 ml) y agua (16 ml) se agregó N- metilmorfolina (3.5 ml, 27.7 mmol) y o-nosilcloruro. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se agregó 3g Alox neutral y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de hidrogencarbonato sodico y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. 11.2 g del producto crudo se purificó sobre gel de sílice (ciclohexano: acetato de etilo 60:40) para proporcionar el compuesto del título. 8.69 g (75% de rendimiento). LCMS Rt_{H5} .= 1.09 minutos. (ES + 416, 418). ^{1}H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,27 (m, 1H), 7,80- 7,73 (m, 3H), 7,46 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,20 (s , 1H), 2,10 (s, 3H, CH3).

h) Éster etílico del ácido (R)- 2- [2- (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2- (2- nitro- bencenosulfonilamino)- propoxi]3,3,3- trifluoro- 2- metil- propiónico

A una solución de éster etílico del ácido (R) - 3,3,3- trifluoro- 2- hidroxi- 2- metil- propiónico (715 mg, 3,84 mmol) en DMF (4 ml) se agregó NaH (55%) (154 mg, 3.84 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Una solución de 6- bromo- 3- fluoro- 2- [2- metil- 1- (2- nitro- bencenosulfonilo)- aziridin- 2- il]- piridina (800 mg, 1.922 mmol) en DMF (9 ml) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de hielo/2N HCl /t- butil- metileter. La capa orgánica se lavó con solución

de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La cromatografía de gel de sílice (ciclohexano /acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título como una mezcla de 2 diastereoisómeros. 300 mg (26% rendimiento). TLC (ciclohexano /acetato de etilo 2:1) R_f = 0,42; LCMS Rt_{H5} = 1.25 minutos (100%, ES + TIC 602, 604).

i) (R)- 2- [2- (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2- (2- nitro- bencenosulfonilamino)- propoxi]- 3,3,3- trifluoro- 2- metil- propionamida

Una solución de éster etílico del ácido (R)- 2- [2- (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2- (2- nitro- bencenosulfonilamino)- propoxi]3,3,3- trifluoro- 2- metil- propiónico (720 mg, 1.195 mmol) en NH3 7N en metanol (19 ml, 133 mmol) se agitó a 50 ° C durante 2 días en un vial de microondas de 25 ml cerrado. El solvente se retiró al vacío y el residuo (987 mg) se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano /acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de dos diastereoisómeros (500 mg, 73% de rendimiento). TLC (ciclohexano /acetato de etilo 1:1) R_f = 0,30; LC- MS Rt_{H5} = 1,05 minutos (ES + 573, 575).

j) N- [1- (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2- ((R)- 1- ciano- 2,2,2- trifluoro- 1- metil- etoxi)- 1- metil- etil]- 2- nitro- bencenosulfonamida

A una solución de (R)- 2- [2- (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2- (2- nitro- bencenosulfonilamino)- propoxi]- 3,3,3- trifluoro- 2- metil- propionamida (200 mg, 0,349 mmol) y trietilamina (0.121 ml, 0.872 mmol) en diclorometano (3 ml) se agregó TFAA (0.059 ml, 0.419 mmol) a 0- 5 º C y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La adición de TFFA y trietilamina (0.6 y 1.2 equivalente, respectivamente) llevó la reacción a su terminación durante 24 horas. La mezcla de reacción se agregó a una solución fría de bicarbonato de sodio saturado y el producto se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución fría de 0.1 N de HCl, agua y solución de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío lo cual proporcionó 190 mg (98% de rendimiento) del producto crudo como una mezcla de 2 diastereiosómeros. TLC (ciclohexano /acetato de etilo 3:1) R_f = 0,24; LCMS Rt_{H5} = 1,20 minutos (ESI + 555, 557).

k) (2R,5S)- 5- (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- ilamina y (2R,5R)- 5- (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- ilamina

Una solución de N- [1- (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2- ((R)- 1- ciano- 2,2,2- trifluoro- 1- metiletoxi)- 1- metil- etil]- 2- nitro- bencenosulfonamida (1000 mg, 1.801 mmol), carbonato de potasio (548 mg, 3,96 mmol) y N- acetilcisteína (588 mg, 3.6 mmol) en etanol (17 ml) se agitó a 80 ° C durante 3 días hasta que todo el material de partida se consumió. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la espuma de color amarillo se disolvió en acetato de etilo y solución de carbonato potásico acuoso al 20%. La fase orgánica se lavó con solución de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar 660 mg de aceite amarillo. Los 2 diastereoisómeros se separaron a través de cromatografía de HPLC preparativa de fase normal (ciclohexano /acetato de etilo/MeOH).

(2R,5S)- 5- (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- ilamina (derivado de cis): 76 mg. TLC (tolueno /acetato de etilo 8:2 + 5% ETA) R_f = 0.26; LCMS Rt_{H4} = 0,73 minutos (100% de pureza, de la IE + 370, 372); 1H- RMN (600 MHz, DMSO- D_6): 7.69- 7.61 (m, 2H), 6,0 (s amplio, 2H, NH2, amidina), 4,15 (d, 1H, AB- sistema), 3,71 (s, 1H, AB- sistema), 1,59 (s, 3H, CH3), 1,47 (s, 3H, CH3).

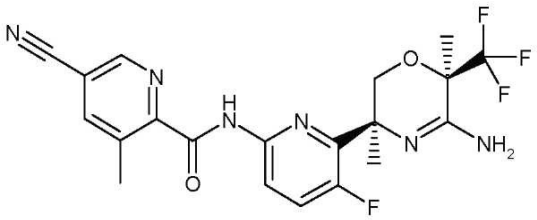
(2R,5R)- 5- (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- ilamina (derivado trans): 89 mg. TLC (tolueno /acetato de etilo 8:2 + 5% ETA) R_f = 0.31; LCMS Rt_{H4} = 0,73 minutos (100% de pureza, de la IE + 370, 372); 1H- RMN (600 MHz, DMSO- D_6): 7.73 - 7.61 (m, 2H), 6,0 (s amplio, 2H, NH2, amidina), 4,04 (d, 1H, AB- sistema), 3,72 (d, 1H, AB- sistema), 1,52 (s, 3H, CH3), 1,48 (s, 3H, CH3).

l) [6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico

Una mezcla de (2R,5R)- 5- (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihydro- 2H- [1,4]oxazin- 3- ilamina (80 mg, 0,216 mmol), amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico (34.8 mg, 0.216 mmol, ver intermedios Amida 1), fosfato de xanteno (11.26 mg, 0.019 mmol) y carbonato de cesio (99 mg , 0.303 mmol) en dioxano (2 ml) se degasificó durante 5 minutos con argón. Se agregó Pd_2 $(dba)_3$ (5.94 mg, 6.48 µ mol), el vial de microondas fue sellado y se agitó a 80 ° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y TBME. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. 173 mg de solido de color naranja. La cromatografía de gel de sílice (se aplicó en dos placas de 20x20 cm, 1 mm, diclorometano: metanol 9:1, se cromatograficó con diclorometano: metanol 95:5 con doble evulución de las placas) para proporcionar el compuesto título: 15 mg y 21 mg. Cantidad combinada: 36 mg

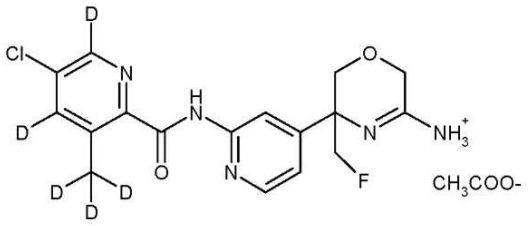
(37% de rendimiento). TLC (diclorometano /metanol 9:1) R_f = 0,53; API ES + MS 451. LCMS Rt_{H4} = 0,87 minutos. (100%, ES + 451), 1H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 10.80 (br s, 1H), 8,83 (br s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7,55 (t, 1H), 5,8 a 4,6 (muy amplio, 2H), 4,23 (br s, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,66 (s, 3H).

Ejemplo 12: **[6- ((3S,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico**



[6- ((3S,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico se puede preparar mediante un procedimiento análogo al utilizado en los ejemplos 11.
TLC (diclorometano / metanol 9:1) R_f = 0,47; API ES + MS 451. LCMS Rt_{H4} = 0.86 minutos. (100%, ES + 451); ^{1}H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 10.65 (br s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,51 (dd , 1H), 6,0 - 5,0 (muy amplio, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 2,85 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,71 (s, 3H).

Ejemplo 13: **acetato de 5- {2- [(5- Cloro- 4,6- dideutero- 3- trideuterometil- piridina- 2- carbonil)- 20 amino]- piridin- 4- il}- 5- fluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il- amonio**



a) éster dietílico del ácido 2 - (2- bromo- piridin- 4- il)- malónico

2- bromo- 4- metil piridina (70.0 g, 407 mmol) se agregó por goteó a una solución enfriada (- 78 º C) de LDA (2.0 M en tolueno /THF/benceno de etilo, 610.4 ml, 1.22 mol) en THF seco (600 ml) durante 30 minutos, se agregó etilcloroformiato (132.3 g, 1.22 mol) a la mezcla de reacción resultante con un embudo de adición a - 78 º C y se continuó la agitación

durante 90 minutos. La mezcla de reacción se trató con solución NH_4Cl saturada y se purificó con acetato de etilo lavando con agua, salmuera seguido por secado sobre Na_2SO_4 anhídro. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar el compuesto del título como un líquido aceitoso de color marrón. Rendimiento: 115.0 g (89%). TLC (acetato de etilo al 10% en hexano) R_f = 0,15; LCMS: Rt_{H8} = 1.475 [M + 1] + = 315,8 y 317,8; HPLC Rt_{H9} = 7,30 minutos (86,7%); 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 8,38 5 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,34 (dd, 1H), 4,55 (s, 1H), 4.29 a 4.18 (m, 4H), 1,28 (t, 6H).

b) Ácido (2- bromo- piridin- 4- il)- acético

Una suspensión de éster dietílico del ácido 2 - (2- bromo- piridin- 4- il)- malónico (115 g, 316 mmol) y K_2CO_3 (125.23 g, 907.5 mmol) en agua (500 ml) se calentó a 100 º C durante 8 horas bajo constante agitación. La mezcla de reacción en se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para remover el solvente por completo. El residuo sólido se disolvió en una cantidad mínima de agua (25 ml) y se lavó con acetato de etilo al 20% en hexano para retirar las impurezas no polares. La capa acuosa se separó y se enfrió a 0 °C seguido mediante el ajuste de pH ~ 6 a 7 utilizando 6 N HCl acuoso. El sólido precipitado se filtró utilizando un embudo Büchner, se lavó con agua helada y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. Con suficiente pureza. Rendimiento: 60.0 g (76.3%). TLC (acetato de etilo al 70% en hexano) R_f = 0.05; LCMS: Rt_{H8} = 0.193; [M + 1] + = 215,9 y 217,9; HPLC Rt_{H9} = 3.025 minutos (98%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12,71 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 3,71 (s, 3H).

c) éster etílico del ácido (2- bromo- piridin- 4- il)- acético

A una solución de ácido (2- bromo- piridin- 4- il)- acético (60.0 g, 277.7 mmol) en etanol (600 ml), se agregó ácido sulfúrico concentrado (5.0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 90 ºC durante 9 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para retirar el solvente por completo. El residuo obtenido se enfrió a 0 ° C y el pH se ajustó a 8 utilizando solución de $NaHCO_3$ acuosa al 10%. Los contenidos resultantes se purificaron con acetato de etilo lavando con agua, salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo. La purificación por cromatografía en columna del compuesto crudo utilizando acetato de etilo al 15% en hexano como eluyente proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón. Rendimiento: 65,0

g (88,5%). TLC (30% acetato de etilo en hexano) R_f = 0.39; LCMS: Rt_{H7} = 0,824 [M + 1] + = 243,8 y 245,8; HPLC Rt_{H9} = 3.759 minutos (69%); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (t, 1H), 7,43 (s, 1H), 7.21- 7.15 (m, 1H), 4.18 (q, 2H), 1,27 (t, 3H).

d) Éster etílico del ácido 2 - (2- bromo- piridin- 4- il)- 3- hidroxi- 2- hidroximetil- propiónico

A una mezcla enfriada y agitada de éster etílico del ácido (2- bromo- piridin- 4- il)- acético (40.0 g, 163.93 mmol) y paraformaldehído (9.84 g, 327.8 mmol) en DCM seco se agregó 1,8- diazabiciclo [5.4.0] undec- 7- eno (1.49 g, 1.49 ml, 9.83 mmol) y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con ácido (1R)- (-)-10- canfor sulfónico (2.283 g, 9.83 mmol) a 0 °C y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La concentración de la capa orgánica proporcionó un material aceitoso gomoso. El compuesto crudo se purificó sobre trietilamina tratada con gel de sílice utilizando 5 - 8% metanol en DCM como eluyente proporcionó el compuesto del título como un líquido marrón. Rendimiento = 20,0 g (40%). TLC (30% acetato de etilo en hexano) R_f = 0,06; LCMS: Rt_{H7} = 0,191; [M + 1] + = 303,9 y 305,8; HPLC Rt_{H9} = 6.019 minutos (43%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,36 - 8,31 (m, 1H), 7,34- 7,25 (m, 1H), 6,37- 6,33 (m, 1H), 4.6 (d, 1H), 4.14 - 4.8 (m, 2H), 4,04 - 3,91 (m, 4H), 1,13 (t, 3H).

e) **éster etílico del ácido 5 - (2- bromo- piridin- 4- il) - 2,2- dimetil- [1,3] dioxano- 5- carboxílico**

Una mezcla de éster etílico del ácido 2 - (2- bromo- piridin- 4- il)- 3- hidroxi- 2- hidroximetil- propiónico (30.0 g, 98.6 mmol) de 2,2- dimetoxi- propano (51.11 g, [60.5 ml] , 493.1 mmol) y ácido (1R)- (-)- 10- canfor sulfónico (5.72 g, 24.65 mmol) en DMF (100 ml) se calentó a 80 º C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se purifico lavando con agua, salmuera, seguido por secado sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al10% en hexano para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo. Rendimiento = 18,15 g (53%). TLC (acetato de etilo al 30% en hexano) R_f = 0.52; LCMS: Rt_{H7} = 1,487; [M + 1] + = 344,0 y 346,0; HPLC Rt_{H7} = 7,6 minutos (74%); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.41 - 8.34 (t, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,32- 7,28 (m, 1H), 4,51 (dd, 2H), 4,27 - 4,21 (q, 4H), 1,45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1,23 (t, 3H).

f) Éster etílico del ácido 5 - (2- bromo- piridin- 4- il) - 2,2- dimetil- [1,3] dioxano- 5- carboxílico

Una solución de $LiOH.H_2O$ (11.1 g, 263.5 mmol) en agua (10 ml) se agregó a una solución de éster etílico del ácido 5 - (2- bromo- piridin- 4- il) - 2,2- dimetil- [1,3] dioxano- 5- carboxílico (18.1 g, 52.7 mmol) en etanol (60 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para retirar el solvente completamente. La masa húmeda obtenida en se enfrió a 0 ° C, se acidificó con ácido acético glacial (para mantener el pH ~ 6) y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró para proporcionar un sólido de color pardo el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento = 14.1 g (85%). TLC (acetato de etilo al 50% en hexano) R_f = 0,03; LCMS: Rt_{H8} = 0,343 [M + 1] + = 316,0, 318,0; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl^3$): δ 8,28- 8,21 (t, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,58- 7,54 (m, 1H), 4,21 - 3,95 (dd, 4H), 1,36 (s, 3H), 1,14 (s, 3H).

g) 5 - (2- bromo- piridin- 4- il) - 2,2- dimetil- [1,3] dioxano- 5- ilamina

Se agregó difenil fosforilo azida (14.3 mL, 66.45 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 5 - (2- bromo- piridin- 4- il) - 2,2- dimetil- [1,3] dioxano- 5- carboxílico (14.0 g, 44.3 mmol) y trietil- amina (17.24 ml, 133.0 mmol) en tolueno (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 ° C bajo agitación constante durante 7 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para retirar el solvente completamente. El residuo obtenido después de la concentración se disolvió en THF (100 ml) y se enfrió a 0 ° C, se agregó solución de 2 N NaOH acuoso por goteó y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para retirar el THF y el residuo obtenido se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhídrido. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para obtener el material aceitoso marrón el cual se solidificó a baja temperatura (<10 ° C). Rendimiento = 9.5 g (75%). TLC (acetato de etilo al 50% en hexano) R_f = 0,15; LCMS: Rt_{H7} = 0,083; [M + 1] + = 287.0 y 289.0.

h) N- [5 - (2- bromo- piridin- 4- il) - 2,2- dimetil- [1,3] dioxano- 5- il]- 2- cloro- acetamida

A una solución de 5 - (2- bromo- piridin- 4- il) - 2,2- dimetil- [1,3] dioxano- 5- ilamina (9.5 g, 33.1 mmol) en DCM (100 ml) se agregó Na_2CO_3 acuoso (8.7 g en 50 ml) a 0 ° C y se continuó la agitación durante 5 minutos. Se agregó cloruro de cloroacetilo (2.9 ml, 36.41 mmol) a la mezcla de reacción resultante por goteo y se agitó durante 30 minutos a 0 ° C. La

masa de reacción se diluyó con DCM (200 ml) y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido marrón. El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento = 10.2 g (85%). TLC (acetato de etilo al 50% en hexano) R_f = 0,15; LCMS: Rt_{H8} = 0,55 [M + 1] + = 363,0 y 364,9.

i) N- [1 - (2- bromo- piridin- 4- il)- 2- hidroxi- 1- hidroximetil- etil]- 2- cloro- acetamida

Una solución de N- [5 - (2- bromo- piridin- 4- il) - 2,2- dimetil- [1,3] dioxano- 5- il]- 2- cloro- acetamida (10.0 g, 27.6 mmol) en DCM (150 ml) se enfrió a 0 º C durante 10 minutos. Se agregó ácido trifluorometil- acetico (15.0 ml). La agitación continuó durante 2 horas, el contenido resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo formado se basificó con una solución de NH_4OH acuoso y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml) lavando la capa orgánica con salmuera (5.0 ml) y se secó sobre N_2SO_4. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un líquido marrón que se llevó al siguiente paso sin purificación. Rendimiento = 8,1 g (91%). TLC (acetato de etilo al 70% en hexano) R_f = 0,15; LCMS: Rt_{H8} = 0,12 [M + 1] + = 322,9 y 324,9; HPLC Rt_{H9} = 5.266 minutos (61%), 5.104 (25%).

j) 5 - (2- bromo- piridin- 4- il)- 5- hidroximetil- morfolin- 3- ona

A una solución de N- [1- (2- bromo- piridin- 4- il)- 2- hidroxi- 1- hidroximetil- etil]- 2- cloro- acetamida (8.0 g, 24. 8 mmol) en t- BuOH (50 ml) se agregó t- BuOK (5.5 g, 49.6 mmol) y yoduro de sodio (0.375 g, 2.48 mmol) y se calentó a 90 º C durante 1 h. la masa de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo en se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución de cloruro amonio, salmuera seguido por secado sobre Na_2SO_4 anhidro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando metanol al 5% en DCM para obtener el compuesto del título como una goma marrón pálido. Rendimiento = 3,25 g (46%). TLC (acetato de etilo) R_f = 0,17; LCMS: $Rt_{H(}$ = 0,12; [M + 1] + = 286,7 y 289.

k) 5 - (2- bromo- piridin- 4- il)- 5- fluorometil- morfolin- 3- ona

A una suspensión de 5- (2- bromo- piridin- 4- il)- 5- hidroximetil- morfolin- 3- ona (3.25 g, 11.0 mmol), Na_2CO_3 (3.5 g, 13.06 mmol) en THF seco (15 ml) se agregó trifluoruro dietilamino- azufre (2.25 ml, 17.0 mmol) a 0 ° C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se agregó nuevamente Na_2CO_3 sólido (3,5 g) a

la mezcla de reacción y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Los sólidos presentes en la mezcla de reacción se filtraron a través de un embudo Büchner. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando metanol al 5% en DCM para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. Rendimiento = 2,1 g (66%). TLC (acetato de etilo al 50% en hexano) R_f = 0,17; LCMS: Rt_{H7} = 0,201; [M + 1] + = 289 y 291; HPLC: Rt_{H7} = 5.171 minutos. (50%) y 5.063 (21%).

I) [4 - (3- fluorometil- 5- oxo- morfolin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- Cloro- 4 ,6- dideutero- 3- trideuterometil- piridina- 2- carboxílico

Una solución agitada de 5 - (2- bromo- piridin- 4- il)- 5- fluorometil- morfolin- 3- ona (0.2 g, 0.695 mmol), ácido 5- cloro- 4 ,6- dideutero- 3- trideuterometil- piridina - 2- carboxílico (Ácido 2) (0.135 g, 0.763 mmol) y carbonato de cesio (0.678 g, 2.085 mmol) en 1,4- dioxano (5.0 ml) se degasificó con argón durante 10 minutos, se agregó 4,5- bis (difenil fosfino) - 9,9- dimetil xantenos (0.041 g, 0.035 mmol) a la mezcla resultante y se degasificó de nuevo durante 10 minutos. Finalmente se agregó tris (dibencilideno- acetona) di paladio (0) (0.032 g, 0.07 mmol) y se degasificó con argón durante 5 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 80 º C durante 20 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción del producto y se extrajo con acetato de etilo lavando con salmuera seguido por secado sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido pegajoso el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento = 0,14 g (52%). TLC (acetato de etilo al 50% en hexano) R_f = 0,45; LCMS: Rt_{H8} = 0.868 [M + 1] + = 384,0; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10,7 (s, 1H), 8,51 - 8,41 (m, H) 7.51 - 7.46 (d, 1H), 7,34 - 7,16 (m, 1H), 4,99 - 4,60 (m, 2H), 4,34- 3,79
(M, 4H).

m) [4 - (3- fluorometil- 5- tioxo- morfolin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- Cloro- 4 ,6- dideutero- 3- trideuterometil- piridina- 2- carboxílico

El reactivo de Lawesson (0.46 g, 1.135 mmol) se agregó a una solución agitada de [4 - (3- fluorometil- 5- oxo- morfolin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- cloro- 4 ,6- dideutero- 3- trideuterometil- piridina- 2- carboxílico (0.14 g, 0.378 mmol) en THF (4.0 ml) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo como un sólido pegajoso que se purificó mediante

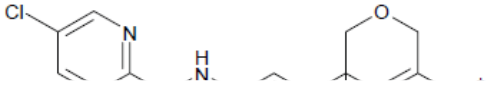
cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 25% en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título como un sólido pegajoso. Rendimiento = 0,095 g (65%). TLC (acetato de etilo en hexano al 30%) R_f = 0,61; LCMS: Rt_{H8} = 1,489 [M + 1] + = 399,8.

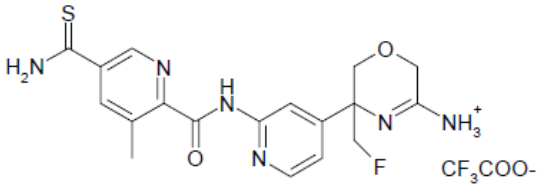
n) Acetato de 5- {2- [(5- Cloro- 4,6- dideutero- 3- trideuterometil- piridina- 2- carbonil)- amino]- piridin- 4- il}- 5- fluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il- amonio

Una solución de [4 - (3- fluorometil- 5- tioxo- morfolin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- cloro- 4 ,6- dideutero- 3- trideuterometil- piridina- 2- carboxílico (0.095 g, 0.238 mmol) en amoniaco metanolico al 10% (5.0 ml) se agitó en un tubo sellado durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener un semi- sólido. El producto se purificó mediante el método HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un semisólido. Condiciones para HPLC: Columna: Agilent Zorbax XDB C18. Fase móvil: A: 10 mm; acetato de amonio; B: ACN, 60 ml; flujo: 20ml/minutos; Gradiente: 0- 30, 2- 40, 10- 80. Rendimiento = 28 mg (31%). LCMS: R_{H7} = 0,191 [M + 1] + = 383,1; HPLC: R_{H8} 3.208 minutos (97%); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,52 (s, 1H), 8,35 (dd, 2H), 7.28 (d, 1H), 6.15 (H. s, 1H), 4,51- 4,28 (m, 2H), 4,07- 3,94 (m, 3H),), 3,69 (d, 2H), 1,89 (s, 3H); ^{19}F RMN (376.1): 5 - 218.9.

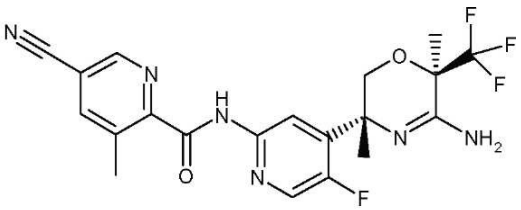
<u>Ejemplos 14 y 15:</u> Los compuestos indicados en la tabla 6 se prepararon por un procedimiento análogo al utilizado en el ejemplos 13.

<u>Tabla 6</u>

EJEMPLO	**Compuesto**	**1H- RMN (δ, DMSO- d6)**	**MS [M / z, (M +1) +]**
EJEMPLO	**compuesto**	**1H- RMN (δ, DMSO- d6)**	**MS [M / z, (M +1) +]**
		10.3 (H. s, 1H), 8,83 (D, 1H, J = 2,0 Hz), 8,45 (s, 1H), 8,33 (d,	

14	5 - {2 - [(5- cloro- piridina- 2- carbonilo)- amino]- piridin- 4- il}- 5- fluorometil- 5 ,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il- amonio trifluoro- acetato	1H, J = 5,2 Hz), 8,26- 8,18 (m, 2H), 7.31 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 6.07 (BRS, 2H), 4,51 - 4,28 (m, 2H), 4,06- 3,93 (m, 4H), 3.7 a 3.67 (m, 2H).	LCMS: RtH7 = 0.112 [M + 1] + = 363,9
15	 5- fluorometil- 5- {2 - [(3- metil- 5- tiocarbamoil- piridina- 2- carbonilo)- amino] - piridin- 4- il} - 5,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il- amonio trifluoro- acetato	8,96 (d, 1H), 8,51 (s, 2H), 8,45 (d, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 5,11 - 4,99 (m, 2H), 4,72 (s, 3H), 4,27- 4,19 (m, 2H), 4.16- 4.08 (m, 2H).	LCMS: RtH7 = 0,118; [M + 1] + = 403,1

<u>Ejemplo 16:</u> Ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico



a) 2 - (2- Bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- propano- 2- ol

A una solución de 2- bromo- 5- fluoro- piridina (CAS 41404- 58- 4, 25.0 g, 139 mmol) en THF (300 ml) se agregó por goteo LDA (100 ml de una solución 2M en THF / heptano / etilbenceno, 200 mmol) a - 78 ° C bajo una atmósfera de N_2. La agitación se continuó durante 1 hora a - 78 ° C, Luego se agregó por goteo acetona (20.44 ml, 16.17 g, 278 mmol) y se continuó agitando a - 78 ° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se apagó con solución de 1M NH_4Cl acuoso y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y concentraron. La cromatografía rápida en

gel de sílice sobre (gradiente de ciclohexano: acetato de etilo 100:0 a 90:10), seguido por cristalización a partir de pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro. HPLC Rt_{H4} = 0,81 minutos; ESIMS: 234, 236 [(M + H) +]; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.32 (br s, 1H), 7,71 (d, 1H), 5,57 (s , 1H), 4,90 (t, 1H), 3,65 - 3,57 (m, 1H), 3,53- 3,44 (m, 1H), 1,39 (s, 3H).

b) 2- Bromo- 5- fluoro- 4- isopropenil- piridina

A una solución de 2 - (2- bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- propano- 2- ol (24.7 g, 106 mmol) y anhídrido metanosulfónico (55.1 g, 317 mmol) en DCM (250 ml) se agregó trietilamina (58.8 ml, 42,7 g, 422 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se agregó 1 equivalente (18 g) de anhídrido metanosulfonico y 1.2 eq. (17 ml) de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con solución de 1M Na_2CO_3 acuoso y se diluyó con DCM. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La cromatografía rápida en gel de sílice sobre (hexano: acetato de etilo 8:1) proporcionó el compuesto del título como un líquido transparente e incoloro. HPLC Rt_{H4} = 1.12 minutos; ESIMS: 216, 218 [(M + H) +]; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.20 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,48- 5,44 (m, 2H), 2,14 (s, 3H).

c) 2 - (2- bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- propano- 1 ,2- diol

A una solución de 2- bromo- 5- fluoro- 4- isopropenil- piridina (17.1 g, 79 mmol) en acetona (50 mL) y H_2O (100 ml) se agregó óxido de N- metilmorfina (10.51 g, 87 mmol) y OsO_4 (4.97 ml, 4.02 g, 0.396 mmol). La mezcla bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se apagó con hidrosulfito de sodio (1.516 g, 8.71 mmol) en H_2O (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la almohadilla de Celite se lavó tres veces con acetona. Los filtrados se evaporaron y el residuo se llevó a EtOAc y solución 1N NaOH acuosa. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido color púrpura claro. HPLC Rt_{H4} = 0,60 minutos; ESIMS: 250, 252 [(M + H) +]; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.32 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,89 (t, 1H), 3,65- 3,57 (m, 1H), 3,53- 3,45 (m, 1H), 1,39 (s, 3H).

d) Éster del ácido 2 - (2- bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- 2- hidroxi- propil- metansulfónico

A una suspensión de 2 - (2- bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- propano- 1 ,2- diol (17.45 g, 69.8 mmol) y trietilamina (19.45 ml, 14.12 g, 140 mmol) en DCM (350 ml) a 0 ° C se agregó por goteo cloruro de metanosulfonilo (5.71 ml, 8.39 g, 73.3 mmol) sobre un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, luego se apagó con solución de1M $NaHCO_3$acuoso. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La cromatografía rápida en gel de sílice (gradiente de heptano: acetato de etilo 0- 5 minutos 88:12, 5- 37.5 minutos24:76) proporcionó el compuesto del título como un aceite transparente. HPLC Rt_{H4} = 0,76 minutos; ESIMS: 328, 330 [(M + H) +]; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.22 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 4.58 - 4.47 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,00 (s, 1H), 1,64 (s, 3H).

e) 1- azido- 2- (2- bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- propano- 2- ol

A una solución de éster del ácido 2 - (2- bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- 2- hidroxi- propilo metanosulfonico (10.36 g, 31.6 mmol) en etanol (160 ml) se agregó NaN_3 (5.13 g, 79.0 mmol) y NH_4Cl (8.44 g, 158.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 ° C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y TBME y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con TBME, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. HPLC Rt_{H4} = 0,89 minutos; ESIMS: 275, 277 [(M + H) +]; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.20 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 3,81 (d, 1H) , 3,65 (d, 1H), 1,61 (s, 3H).

f) Éster del ácido 2- azido- 1- (2- bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- 1- metil- etil metanosulfónico

A 0 ° C se agregó por goteo cloruro de metanosulfonilo (2.04 ml, 3.00 g, 26.20 mmol) a una solución de 1- azido- 2- (2- bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- propano- 2 - ol (6.00 g, 21.81 mmol) y NEt_3 (3.65 ml, 2.65 g, 26.2 mmol) en DCM (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 ° C durante 1 h, luego durante 1 hora más a 0 ° a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con solución de1M $NaHCO_3$ acuoso y se diluyó con DCM. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Purificación HPLC (Alltech Grom Saphir 65 10 Si columna μM, 250x50 mm, gradiente de n- heptano: acetato de

etilo 0- 1,6 minutos 85:15, 1.6- 16 minutos 0:100, 0:100 16- 21.2 minutos, 100ml/minutos de flujo, detección de 254 nm) proporcionó el compuesto del título así como también material de inicio reperado que se pudo reaccionar nuevamente según el procedimeinto anterior. HPLC Rt_{H4} = 0,96 minutos; ESIMS: 353, 355 [(M + H) +]; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.28 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 4,08 (d, 1H) , 3,82 (d, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

g) 2- bromo- 5- fluoro- 4- [2- metil- 1- (2- nitro- bencenosulfonilo)- aziridin- 2- il]- piridina

Una mezcla de 2- azido- 1- (2- bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- 1- metil- etil-éster del ácido metanosulfónico (2.1 g, 6.09 mmol) y PPh_3 (1.597 g, 6.09 mmol) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se llevó a TBME y solución de ácido cítrico al 10%. La fase acuosa se extrajo nuevamente con TBME, las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O. Las fases orgánicas combinadas se alcalinizaron utilizando una solución de 2N NaOH acuosa y se extrajo tres veces con TBME. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2- bromo- 5- fluoro- 4- (2- metil- aziridin- 2- il)- piridina en una mezcla con Ph_3PO que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional, HPLC Rt_{H4} = 0,96 minutos; ESIMS: 231, 233 [(M + H) +].

A una solución de 2- bromo- 5- fluoro- 4- (2- metil- aziridin- 2- il)- piridina cruda (3,17 g como una mezcla al 45% con Ph_3PO, 6.17 mmol) y 2- nitrobenceno- 1- sulfonil cloruro (1.368 g, 6.17 mmol) en THF (23.15 ml) y H_2O (7.72 ml) se agregó N- metilmorfina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se agregó Alox neutro (2- 3 espátula) y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con DCM y los filtrados se diluyeron con solución de DCM y 1M $NaHCO_3$ acuoso. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (heptano: acetato de etilo 4:1 a 3:1), seguido mediante recristalización de AcOEt /hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro. HPLC Rt_{H4} = 1,11 minutos; ESIMS: 416, 418 [(M + H) +]; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,31 - 8,30 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,86- 7,77 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 3,28 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,09 (s, 3H).

h) éster etílico del ácido (R)- 2- [(RS)- 2- (2- bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- 2- (2- nitro- bencenosulfonilamino)- propoxi]- 3,3,3- trifluoro- 2- metil- propiónico

A una solución de 2- bromo- 5- fluoro- 4- [2- metil- 1- (2- nitro- bencenosulfonilo)- aziridin- 2- il]- piridina (795 mg, 1.91 mmol) y éster ácido (R) - 3 ,3,3- trifluoro- 2- hidroxi- 2- metil - propiónico (498 mg, 2.67 mmol) en DMF (solución 8 ml, prese secaron sobre mol. tamices) se agregó NaH (99 mg de un 60 dispersión% en aceite mineral, 2.48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se apagó con HCl 1N acuoso y se diluyó con H_2O y TBME. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con TBME. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (heptano: acetato de etilo 1:1) proporcionó el compuesto del título (mezcla de diastereómeros) como un sólido incoloro. HPLC Rt_{H4} = 1,26 minutos; ESIMS: 602, 604 [(M + H) +]; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,99 (m, 1H), 7,95- 7,93 (m, 1H), 7,79- 7,61 (m, 4H), 6,94 (m, 1H), 4,45- 4,33 (m, 2H), 3,94- 3,81 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,61 (m, 3H), 1,40 - 1,34 (m, 3H).

i) (R)- 2- [(RS)- 2- (2- bromo- 5- fluoro- pyridin- 4- il)- 2- (2- nitro- bencenesulfonilamino)-
propoxi]- 3,3,3- trifluoro- 2- metil- propionamida

Una solución de éster etílico del ácido (920 mg, 1.527 mmol) en 7N NH_3/MeOH (11 ml) se agitó en un frasco de vidrio sellado a 55 ° C durante 44 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad proporcionar un sólido amarillo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (mezcla de diastereómeros). Rt_{H4} = 1,03 minutos; ESIMS: 573, 575 [(M + H) +]; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00 (m, 1H), 7,97- 7,91 (m, 1H), 7.80- 7.63 (m , 3H), 7,55 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 1,84 (2s, 3H), 1,69 (2s, 3H).

j) N- [(RS)- 1- (2- bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- 2- ((R)- 1- ciano- 2,2,2- trifluoro- 1- metiletoxi)- 1- metil- etil]- 2- nitro- bencenosulfonamida

A una solución seca de (R)- 2- [(RS)- 2- (2- bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- 2- (2- nitro- bencenosulfonilamino)- propoxi]- 3,3,3- trifluoro- 2- metil- propionamida (860 mg, 1.35 mmol) en DCM (9 ml) se agregó a temperatura ambiente NEt_3 (0.470 ml, 342 mg, 3.38 mmol). A 0 °C se agregó por goteo anhídrido trifluoroacético (0.229 ml, 340 mg, 1.62 ml)por goteo. La mezcla de reacción se dejo calentar a temperatura ambiente y para revolver durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución 1M Na_2CO_3 y DCM. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces nuevamente Con DCM. Las fases orgánicas

combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido naranja que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (mezcla de diastereómeros). Rt_{H4} = 1,19 minutos; ESIMS: 555, 557 [(M + H) +]; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01- 7,93 (m, 2H), 7,79- 7,63 (m, 3H), 7,59 (m , 1H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 1,85 - 1,84 (2d, 3H), 1.78 - 1.76 (2d, 3H).

k) (2R, 5R) – y (2R,5S)- 5- (2- bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- ilamina

Una mezcla de N- [1- (2- bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- 2- ((R)- 1- ciano- 2,2,2- trifluoro- 1- metil- etoxi)- 1- metil- etil]- 2- nitro- bencenosulfonamida (585 mg, 1.053 mmol), N- acetilcisteína (344 mg, 2.107 mmol) y K_2CO_3 (291 mg, 2.107 mmol) en EtOH (7 ml) se agitó a 85 ° C durante 68 horas bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a 1/ 3 de su volumen y se diluyó con solución de K_2CO_3 acuoso frío al 10% y TBME. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces nuevamente con TBME. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución 1M $NaHCO_3$ acuoso y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La purificación HPLC (Alltech Grom Saphir 65 10 Si columna μM, 150x30 mm, gradiente de n- heptano: EtOAc: MeOH 0- 1,2 minutos 68:30:2, 1,2- 9 minutos 0:80:20, 9- 12 minutos 0:65: 35, de flujo: 50 ml /minutos, la detección: 254 nm) separados del (2R, 5R) – a partir de (2R, 5S)- diastereómero del compuesto del título. RT_{H4} = 0.70 minutos; ESIMS: 370, 372 [(M + H) +]; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): (2R, 5R) - diastereómero δ 8,39 (br s, 1H), 7,81 (d, 1H), 6.28 (br s, 2H), 3,94 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,41 (s, 3H);

(2R, 5S)- diastereómero δ 8,37 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 6.34 (br s, 2H), 3,91 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 1,59 (s, 3H) , 1,40 (s, 3H).

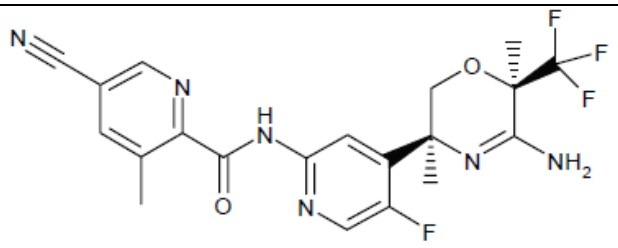
l) [4- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico

Una mezcla de amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico (43.5 mg, 0.270 mmol), (100.0 mg, 0.270 mmol), Fosfato de xanteno (14.1 mg, 0.024 mmol) y Cs_2CO_3 (123.0 mg, 0.378 mmol) en dioxano (2.5 ml) se degasificó con argón durante 5 minutos, Luego se agregó Pd_2 (dba)$_3$ (7.42 mg, 8.11 umol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 ° C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y TBME. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con TBME. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con

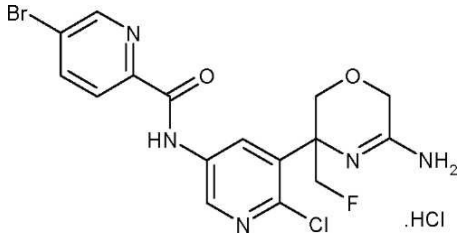
salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. HPLC preparativa (Alltech Grom Saphir 65 10 Si columna µM, 150x30 mm, gradiente de n- heptano: EtOAc: MeOH 0-1,2 minutos 68:30:2, 1,2- 9 minutos 0:80:20, 9 - 12 minutos 0:65 : 35, flujo: 50 minutos ml/, de detección: 254 nm) proporcionó el compuesto original como un sólido incoloro. Rt_{H4} = 0.83 minutos; ESIMS: 451 [(M + H^+]; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.80 (br s, 1H), 8,98 (br s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,30 (dd, 1H), 6,24 (br s, 2H), 3,97 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

El compuesto en la tabla 7 se puede preparar por un procedimiento análogo al utilizado en el ejemplo 16.

Tabla 7

EJEMPLO	**Compuesto**	**1H- RMN (δ, DMSO- d_6)**	**MS [M / z, (M +1) +]**
EJEMPLO	**Compuesto**	**1H- RMN (δ, DMSO- d6)**	**MS [M / z; (M +1) +]**
17	 [4- ((3S,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxilico	10,75 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 8.27 (d, 1H), 6.21 (br s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).	UPLCMS: Rt_{H4} =0.79 [M +1] = 451

Ejemplo 18: **Hidrocloruro de [5- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il)- 6- cloro- piridin- 3- il]- amida del ácido 5- bromo- piridina- 2- carboxílico**



a) 5- bromo- 2- cloro- 3- nitrometil- piridina

A una solución de 5- bromo- 3- bromometil- 2- cloro- piridina (4,10 g, 14,37 mmol) en TBME (50,3 ml) en un matraz envuelto en papel de aluminio se agregó nitrito de plata (2,65 g, 17,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El sólido se filtró, se enjuagó con TBME y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 3:2) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón pálido.

HPLC: Rt_{H4} = 0,91 minutos; ESIMS $[M- H]^-$ = 248.9, 251.0, ^{1}H- RMN (600 MHz, DMSO- d_6): 8,71 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 5,92 (s, 2H).

b) 2- (5- bromo- 2- cloro- piridin- 3- il)- 2- nitropropano- 1,3- diol

A una solución de 5- bromo- 2- cloro- 3- nitrometil- piridina (286 mg, 1,14 mmol) en dioxano (2,3 ml) se agregó 35% de formaldehído acuoso (215 mg, 2,50 mmol), trietilamina (0,079 ml, 0,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a la mezcla se agregó una mezcla de NaCl acuoso saturado y HCl 12N (0,05 ml, 0,6 mmol). Luego la mezcla se extrajo con TBME y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron y se evaporaron con Na_2SO_4. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 1:1) para proporcionar el compuesto del título como sólido incoloro. M.p. 162- 163 ° C. HPLC: Rt_{H4} = 0,69 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 311.0, 313.0; ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO- d_6): 8.64 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 5.60 (t, 2H), 4.34 (dd, 2H), 4.19 (dd, 2H).

c) 2- (5- bromo- 2- cloro- piridin- 3- il)- 2- nitropropano- 1,3- diol

A una suspensión de polvo de zinc (2,03 g, 31 mmol) en ácido acético (8,6 ml) se agregó por goteo durante 1 hora una solución de 2- (5- bromo- 2- cloro- piridin- 3- il) - 2- nitropropano- 1,3- diol (1.61 g, 5.17 mmol) en ácido acético (17.3 ml) y DMF (5.2 ml), manteniendo la temperatura entre 30 y 40 ° C (enfriamiento por hielo), La mezcla de reacción se agitó a 40 ° C durante 1.5 horas. La mezcla se filtró, el residuo se lavó con metanol y a 0 º C el filtrado se vertió en una mezcla 1:1 de acetato de etilo y $NaHCO_3$ acuoso saturado. El pH se ajustó a 12

mediante la adición de NaOH 1N, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como sólido amarillo.

HPLC: Rt_{H5} = 0.22 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 281.0, 283.0; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8,43 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 4,80 (t, 2H) , 3,93 (dd, 2H), 3,67 (dd, 2H), 2.18 (H. s, 2H).

d) *N*- [1- (5- bromo- 2- cloro- piridin- 3- il)- 2- hidroxi- 1- hidroximetil- etil]- 2- cloro- acetamida

A una suspensión de 2- (5- bromo- 2- cloro- piridin- 3- il)- 2- nitropropano- 1,3- diol (904 mg, 3,21 mmol) en DCM (64 ml) se agregó piridina (2,6 ml , 32,1 mmol), después de enfriar a - 30 ° C se agregó una solución de cloro- acetilcloruro (1.022 ml, 12,84 mmol) en DCM (32 ml) dentro de 10 minutos, la mezcla de reacción se agitó a - 30 ° C durante 1.5 h. A - 30 ° C se agregó HCl 1M y DCM, las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso parcialmente saturado y NaCl acuoso parcialmente saturado, se secaron y se evaporaron con Na_2SO_4. El producto per-acetilado obtenido se disolvió en metanol (19.3 ml) y K_2CO_3 en polvo (222 mg, 1,6 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la adición de HCl 1 M y TBME las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con TBME, las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso parcialmente saturado, se secaron y se evaporaron con Na_2SO_4. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:0 a ciclohexano/acetato de etilo 0:1) para proporcionar el compuesto del título como sólido incoloro.

HPLC: Rt_{H5} = 0,51 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 356.9, 358.9; ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6): 8,44 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,99 (s, 1H) , 5,08 (t, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,00- 3,95 (m, 2H), 3,94 a 3,89 (m, 2H).

e) 5- (5- bromo- 2- cloro- piridin- 3- il)- 5- hidroximetil- morfolin- 3- ona

A una suspensión de *N*- [1- (5- bromo- 2- cloro- piridin- 3- il)- 2- hidroxi- 1- hidroximetil- etil]- 2- cloro- acetamida (622 mg, 1,74 mmol) en terc- butanol (10,2 ml) se agregó a 0 ° C terc- butóxido de potasio (292 mg, 2,61 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua y el terc- butanol se evaporó, la mezcla se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso parcialmente saturado, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como espuma color beige. HPLC: Rt_{H4} = 0,58 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 320- 9, 322.9; ^{1}H RMN (600

MHz, DMSO- d_6): 8,56 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (d, 1H) , 5,44 (t, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,94 (dd, 1H), 3,90 (d,1H), 3,86 (d, 1H).

f) 5- (5- bromo- 2- cloro- piridin- 3- il)- 5- fluorometil- morfolin- 3- ona

A una suspensión de 5- (5- bromo- 2- cloro- piridin- 3- il)- 5- hidroximetil- morfolin- 3- ona (547 mg, 1,70 mmol) en THF (13,6 ml) se agregó a 0 ° C dentro de 5 minutos una solución de DAST (1,01 ml, 7,65 mmol) en THF (7,2 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se enfrió a 0 ° C, se agregó Na_2CO_3 acuoso parcialmente saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso parcialmente saturado, se secaron y se evaporaron con Na_2SO_4. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 1:4) para proporcionar el compuesto del título como sólido incoloro. HPLC: Rt_{H5} = 0,66 minutos; ESIMS $[M- H]^-$ = 320.8, 322.8; ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO- d_6): 8,80 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 5,01- 4,93 (m, 1H), 4,92 a 4,85 (m, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,95 (d, 1H).

g) 5- [5- (Benzhidrilideno- amino)- 2- cloro- piridin- 3- il)- 5- fluorometil- morfolin- 3- ona

A una solución de 5- (5- bromo- 2- cloro- piridin- 3- il)- 5- fluorometil- morfolin- 3- ona (199 mg, 0,615 mmol), imina de benzofenona (86 mg, 0,473) y Cs_2CO_3 (620 mg, 1,89 mmol) en tolueno (4,6 ml) y dioxano (4,6 ml) se agregó $Pd_2(dba)_3$ (22 mg, 0,024 mmol) y fosfato de xanteno (41 mg, 0,071 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno, la mezcla de reacción se calentó a 100 º C durante 4 h. Después de enfriar a 0 ° C, se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 1:4) para proporcionar el compuesto del título como espuma amarillenta. HPLC: Rt_{H5} = 1,11 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 424,1; ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO- d_6): 8,71 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,58 (t, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,36 (d, 4H), 7,16 (d, 2H), 4,87 a 4,70 (m, 2H), 4,28 (d, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,80 (d, 1H).

h) 5- (5- amino- 2- cloro- piridin- 3- il)- 5- fluorometil- morfolina- 3- tiona

A una solución de 5- [5- (benzhydrylideno- amino)- 2- cloro- piridin- 3- il)- 5- fluorometil- morfolin- 3- ona (206 mg, 0,467 mmol) en THF (2,4 ml) se agregó reactivo de Lawessons (189 mg, 0,467 mmol), la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. El solvente se evaporó y el producto crudo se disolvió en THF (12 ml), se agregó HCl 2 M (6,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Después de enfriar a 0 °C, se agregó

K_2CO_3 acuoso 2M y la mezcla básica se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso parcialmente saturado, se secaron y se evaporaron con Na_2SO_4. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:0 a ciclohexano/acetato de etilo 0:1) para proporcionar el compuesto del título como espuma beige.

HPLC: Rt_{H5} = 0,59 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 276,0; ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO- d_6): 10,99 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,99 (dd, 1H), 4,82 (dd, 1H), 4,46 a 4,35 (m, 3H), 3,96

(D, 1H).

i) [6- cloro- 5- (3- 5- fluorometil tioxo- morfolin- 3- il)- piridin- 3- il]- amida del ácido 5- bromo- piridina- 2- carboxílico

Una solución de 5- (5- amino- 2- cloro- piridin- 3- il)- 5- fluorometil- morfolina- 3- tiona (33 mg, 0,12 mmol), ácido 5- bromo- piridina- 2- carboxílico (36 mg, 0,18 mmol) y HOAt (29 mg, 0,215 mmol) en DMF (0,4 ml) se enfrió a 0 °C y se agregó DIPEA (0,042 ml, 0,24 mmol) y EDC (34 mg, 0,18 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos, Luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. A 0 °C se agregó $KHCO_3$ acuoso 1M y la mezcla se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se llevó a DCM/MeOH 65/35 a partir de lo cual el producto comenzó a cristalizarse. Filtración, lavado del material cristalizado con DCM y secado proporcionaron el compuesto del título como cristales de color amarillo.

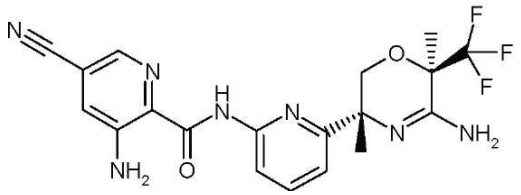
TLC (ciclohexano/acetato de etilo 1:1) R_f = 0,45; HPLC: Rt_{H5} = 1,08 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 458.9, 461.0.

j) Hidrocloruro de [5- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il)- 6- cloro- piridin- 3- il]- amida del ácido 5- bromo- piridina- 2- carboxílico

A una suspensión de [6- cloro- 5- (3- 5- fluorometil tioxo- morfolin- 3- il)- piridin- 3- il]- amida del ácido 5- bromo- piridina- 2- carboxílico (26 mg, 0,057 mmol) en NH_3 7M en MeOH (0,23 ml) se agregó a - 20 °C, terc- butilhidroperóxido (0,055 ml, 0,566 mmol) y 25% de NH_3 acuoso (0,15 ml, 0,99 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 80 minutos, se agregó NH_3 7M en MeOH (0,69 ml) y se continuó la agitación durante 20 h. A 0 °C se agregó $Na_2S_2O_3$ acuoso parcialmente saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso parcialmente saturado, se secaron y se evaporaron con Na_2SO_4. El residuo se purificó se purifico mediante TLC preparativa DCM/MeOH 09:01 para proporcionar el compuesto deseado como espuma

incolora. El producto se disolvió en DCM/MeOH, Se agregaron 5 equivalentes de HCl Et_2O 5M y los solventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como sólido beige. TLC (DCM/MeOH 9:1) R_f = 0,22; HPLC: Rt_{H5} = 0,71 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 442,0, 443,9; ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO- d_6): 11,12 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 6.02 (H. s, 2H), 4,80 a 4,66 (m, 2H), 4,13 a 3,93 (m, 4H).

Ejemplo 19: [6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- amino- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico



a) (2R, 5R) - 5- (6- amino- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- ilamina

A una suspensión de (2R,5R)- 5- (6- bromo- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- ilamina (6,0 g, 17.04 mmol, Ejemplo 8, paso h), Cu_2O (0,122 g, 0,852 mmol), K_2CO_3 (0,471 g, 3,41 mmol) y N,N'- dimetiletilenediamina (0,15 g, 1,704 mmol) suspendida en glicol de etileno (34 ml) se agregó 53 ml de NH_3 acuoso (25% por peso). El matraz se selló y la suspensión se agitó a 60 °C durante 20 h. Se obtuvo una solución verde. En ocasiones fue necesario agitar el matraz para asegurarse de que todas las partes insolubles estuvieran en la solución. La mezcla se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron para proporcionar 5,11 g de una resina de color verde, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (DCM/1- 4% (EtOH 25 % NH_3 acuoso 9:1)) para proporcionar 2,77 g del compuesto del título como una espuma incolora.

HPLC: Rt_{H2} = 2,480 minutos; ESIMS: 289 [(M + H) +] ^{1}H- RMN (600 MHz, DMSO- d_6): 7,31 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5.89 (br s, 2H), 5,77 (br s, 2H), 3,90 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

b) Éster terc- butílico del ácido [(2R,5R)- 5- (6- Amino- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihdro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il]- carbámico

Una solución de (2R,5R)- 5- (6- amino- piridin- 2- il) - 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- ilamina (2,77 g, 9,61 mmol), Boc_2O (2,31 g, 10,57 mmol) y DIPEA (2,2 ml, 12,5 mmol) en DCM (28 ml) y THF (2 ml) se agitó durante 3 días. La mezcla

se evaporó y purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexanos/10- 20% EtOAc) para proporcionar 3,34 g del compuesto del título como un sólido incoloro. HPLC: Rt_{H3} = 3,048 minutos; ESIMS: 389 [$(M+H)^+$]; ^{1}H- RMN (600 MHz, DMSO- d_6): 10,88 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,01 (br s, 2H), 4,16 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

c) Éster terc- butílico del ácido ((2R,5R)- 5- {6- [(3- Amino- 5- ciano- piridine- 2- carbonil)- amino]- piridin- 2- il}- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- carbámico

Una mezcla de éster terc- butílico del ácido **[(2R,5R)- 5- (6- Amino- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihdro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il]- carbámico** (80 mg, 0,206 mmol), ácido 3- amino- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico (40,3 mg, 0,247 mmol, Ácido- 4, HOAt (50,5 mg, 0,371 mmol) en DMF (1 ml) y EDC.HCl (59,2 mg, 0,309 mmol) se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso y salmuera, y se secó con $MgSO_4.H_2O$. El compuesto del título se obtuvo después de la cromatografía de gel de sílice (tolueno/1- 3% EtOAc) para proporcionar 71 mg del compuesto del título como un sólido amarillo pálido ligeramente contaminado con un poco de material de inicio. HPLC: Rt_{H1} = 3,608 minutos; ESIMS: 534 [$(M+H)^+$]; ^{1}H- RMN (600 MHz, CDCl3): 10,92 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,36 (s, 1H), 7.14 (d , 1H), 6.33 (br, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,60 (s, 9H), 1,59 (s, 3H).

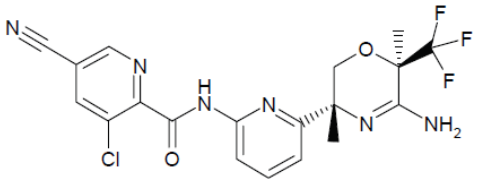
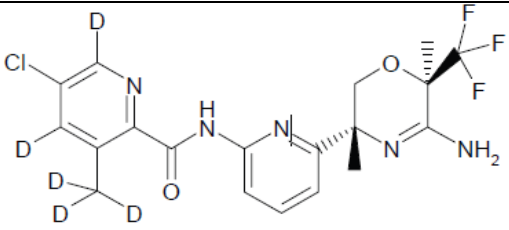
d) [6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- amino- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico

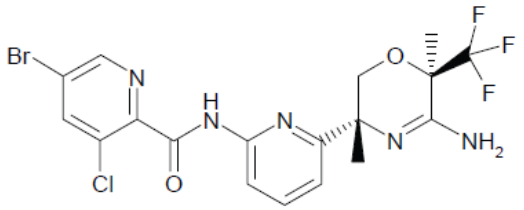
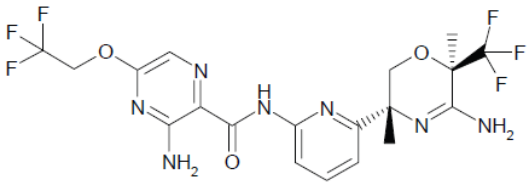
A una solución de éster terc- butílico del ácido **((2R,5R)- 5- {6- [(3- Amino- 5- ciano- piridine- 2- carbonil)- amino]- piridin- 2- il}- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- carbámico** (71 mg, 0,133 mmol) en DCM (3 ml) se agregó TFA (1 ml). Después de agitar durante 1.5 h la mezcla se vertió en un 10% Na_2CO_3 acuoso y extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con K_2CO_3, se filtraron y se evaporaron. El compuesto del título (46 mg) se obtuvo después de la cromatografía de gel de sílice (hexanos/15- 25% (EtOAc/EtOH 9:1)) como un sólido amarillo. HPLC: RW = 3,027 minutos; ESIMS: 434 [$(M+H)^+$] ^{1}H- RMN (600 MHz, DMSO- d_6): 10,23 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,36- 7,27 (m, ancho, 3H), 6,12- 6,00 (s, ancho, 2H), 3,94 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

<u>Ejemplos 20 a 23:</u> Los compuestos indicados en la tabla 8 se puede preparar mediante un procedimiento análogo al utilizado en el Ejemplos 19.

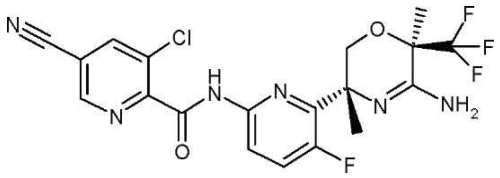
Se obtuvieron sales hidroclóricas a partir de soluciones de la base libre correspondiente mediante la adición de ácido clorhídrico en dioxano o ácido clorhídrico en dietiléter y la evaporación de los solventes.

Tabla 8

Ejemplo	**Compuesto**	**^{1}H- RMN**	**MS [m/z; $(M+1)^+$]**
20	 [6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- cloro- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico	(δ, DMSO- d_6): 11,04 (Br s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,86- 7,82 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,02 (Br s, 2H), 3,92 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,32 (s, 3H)	UPLCMS: Rt_{H4} = 0.78 [M +1] = 453
Ejemplo	**Compuesto**	**^{1}H- RMN**	**MS [M/z; $(M+1)^+$]**
21	 [6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amide del ácido 5- cloro- 4,6- dideuterio- 3- trideuteriometil- piridina- 2- carboxílico	(5, DMSO- d_6, 600 MHz): 10,41 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,10 a 5,98 (s, amplio, 2H), 3,94 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,33 (S, 3H).	LCMS: Rt_{H3} =3.367 [M+1] = 447, 449

22	 [6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- bromo- 3- cloro- piridina- 2- carboxílico	(5, DMSO- d_6, 600 MHz): 10,86 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,84 (T, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,10 a 6,01 (s, amplio, 2H), 3,94 (d, 1H), 3,73 (D, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H3} =3.180 [M+1] = 506, 508, 510
23	 [6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- amino- 5- (2,2,2- trifluoro- etoxi)- pirazina- 2- carboxílico	(5, DMSO- d_6, 600 MHz): 9,88 (s, 1H), 8,05 a 7,72 (s, amplio, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 6.08 - 6.01, (s, amplio, 2H) , 5,03 (q, 2H), 3,92 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H3} =3.343 [M +1] = 508

<u>Ejemplo 24:</u> [6- ((3R, 6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- cloro- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico



a) (2R, 5R) - 5- (6- amino- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5 ,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il- amina y (2R, 5S)- 5- (6- amino- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il- amina

Un vaso/autoclave de acero inoxidable fue purgado con nitrógeno y luego se agregó una mezcla de (2R,5S)- 5- (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- ilamina y (2R,5R)- 5- (6- Bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2,5-

dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- ilamina (13.3 g, 35.9 mmol, ca. mezcla 1:3, Ejemplos 11 (paso k) o consulte el procedimiento alternativo a continuación), Cu_2O (1,271 g, 8,88 mmol) y amoniaco (150 ml, 25%, ac., 1078 mmol, 30 equivalentes) en glicol de etileno (215 ml). El autoclave se cerró y la suspensión se calentó hasta 60 °C y la solución se agitó durante alrededor de 48 horas (máx. 0,9 bar de presión, temperatura interior de 58- 60 °C). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó. El producto crudo color verde oscuro (13.64 g, que contiene un poco de etilo de glicol, rendimiento cuantitativo) se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LCMS: Rt_{H4} = 0,62 minutos (23%, ES + 307) y OR = 0,65 minutos (74%, ES + 307)

b) Éster terc- butílico del ácido [(2R, 5R)- 5- (6- amino- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il]- carbámico y Éster terc- butílico del ácido [(2R, 5S)- 5- (6- amino- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il]- carbámico

Una solución de (2R, 5R)- 5- (6- amino- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il amina y (2R, 5S)- 5- (6- amino- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il- amina (10,99 g, 35,9 mmol, ca. mezcla 3:01), Boc_2O (7,05 g, 32,3 mmol) y base de Hünig (7,52 ml, 43,1 mmol) en diclorometano (120 ml) se agitó a 0 °C durante 4 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo. Se agregó hielo picado y la mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El producto crudo (14,23 g) se trituró con tolueno/ciclo- hexano/acetato de etilo 04:04:02, se enfrió y se filtró. 5,14 g sólido incoloro. El filtrado se evaporó y la mezcla resultante se filtró sobre sílice (TBME) para proporcionar los dos isómeros como una mezcla de 8:2 (6,31 g). El sólido incoloro (5,14 g) se disolvió en diclorometano y se cromatografió sobre gel de sílice (tolueno/ciclohexano/acetato de etilo 04:04:02) para proporcionar los dos isómeros.

Éster terc- butílico del ácido [(2R, 5R)- 5- (6- Amino- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il]- carbámico: 1,38 g, TLC Rf = 0,16 (tolueno: ciclohexano: acetato de etilo 4:04:02), [α]- 86,4 °, c = 0.975 (19,5 mg en 2 ml $CHCl_3$), LC/MS Rt_{H4} = 1,17 minutos (100%, ES + 407/408), HPLC quiral (CHIRACEL DO-h, heptano/etanol/metanol 80:10:10 + 0.1% DEA) Rt = 3.937 minutos (99.16%),% ee 98,3%. ^{1}H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11,50 (s, 1H, NH), 7.24 (t, 1H), 6.47 (H. d, 1H), 4,55 a 4,40

(H. s, 2H, NH2), 4.35 (d, 1H, AB), 4,10 (d, 1H, AB- sistema), 1,71 (s, 3H, CH3), 1,69 (s, 3H, CH3), 1,55 (s, 9H).

Éster terc- butílico del ácido [(2R, 5S)- 5- (6- amino- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il]- carbámico : 1,12 g, TLC Rf = 0,19 (tolueno: ciclohexano: acetato de etilo 4:04:02), [α] 72,9 °, c = 1,01 (20,2 mg en 2 ml CHCb), LC/MS Rtm = 1,16 minutos (100%, ES + 407/408), HPLC quiral (Chiracel DO- h, heptano/etanol/metanol 80:10:10 + 0,1% DEA) Rt = 5,36 minutos (99.44%),% ee 98,9%. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11,65 (s, 1H, NH), 7.23 (t, 1H), 6.47 (H. d, 1H), 4,55- 4,40 (H. s, 2H, NH2), 4.35 (dd, 1H, AB), 4,24 (d, 1H, AB- sistema), 1,78 (s, 3H, CH3), 1,70 (s, 3H, CH3), 1,58 (s, 9H).

Las fracciones mixtas (2,53 g) y el material recuperado a partir del filtrado (6,31 g) se purificaron por separado proporcionando 4,13 g adicionales de éster terc- butílico del ácido [(2R, 5R)- 5- (6- amino- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il]- carbámico y 1,07 g de éster terc- butílico del ácido [(2R, 5S)- 5- (6- amino- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il]- carbámico.

c) Éster terc- butílico del ácido ((2R, 5R)- 5- {6- [3- Cloro- 5- ciano- piridine- 2- carbonil)- amino]- 3- fluoro- piridin- 2- il}- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- carbámico

Una mezcla de éster terc- butílico del ácido [(2R, 5R)- 5- (6- amino- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il]- carbámico (406 mg, 0,999 mmol), ácido 3- cloro- 5- cianopicolínico (201 mg, 1,099 mmol), HOAt (245 mg, 1,798 mmol) y hidrocloruro de EDC (287 mg, 1,499 mmol) se agitó en DMF (10,2 ml) a temperatura ambiente durante 44 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El producto crudo (595 mg) se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (tolueno: acetato de etilo 9:1) para proporcionar el compuesto del título: 455 mg (76% de rendimiento).

TLC (sílice, tolueno: acetato de etilo 9:1) R_f = 0,28; ESIMS $[M+H]^+$ 571, 573; ^{1}H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11,7 (s, 1H, NH), 10,33 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8.45 (H. d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7.60 (H. t, 1H), 4,40 (d, 1H, AB), 4,20 (d, 1H, AB), 1,75 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,62 (s, 9H).

d) [6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- cloro- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico

Una mezcla de éster terc- butílico del ácido **((2R, 5R)- 5- {6- [3- Cloro- 5- ciano- piridine- 2- carbonil)- amino]- 3- fluoro- piridin- 2- il}- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- carbámico** (450 mg, 0,788 mmol) y TFA (0,90 ml, 11,68 mmol) en diclorometano (9 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo y amoniaco acuoso. Se agregó hielo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Sólido incoloro: 360 mg (96% de rendimiento).

LC- MS: Rt_{H4} = 0,79 minutos (99%, ESI+ 471, 473);

^{1}H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 10.2 (br. s, 1H, NH), 8.85 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 4,32 (d, 1H, AB), 3,93 (d, 1H, AB), 1,64 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).

Procedimiento éstereoselectivo alternativo para la preparación de (2R,5R)- 5- (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- ilamina

a) 2- bromo- 5- fluoro- 4- trietilsilanil- piridina

Una solución de diisopropilamina (25,3 g, 250 mmol) en 370 ml de THF se enfrió con un baño de hielo seco acetona a - 75 °C. Se agregó BuLi (100 ml, 250 mmol, 2,5 M en hexano) por goteo, manteniendo la temperatura por debajo de - 50 °C. Después de que la temperatura de mezcla llegó a - 75 º C de nuevo, se agregó una solución de 2- bromo- 5- fluoropiridina (36,7 g, 208 mmol) en 45 ml de THF por goteo. La mezcla se agitó durante 1 h a - 75 °C. Se agregó trietilclorosilano (39,2 g, 260 mmol) rápidamente. La temperatura se mantuvo por debajo de - 50 °C. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a - 15 °C, se vertió sobre NH_4Cl acuoso (10%). Se agregó TBME y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secoó con $MgSO_4.H_2O$, se filtró y se evaporó para proporcionar un líquido marrón que se destila de 0,5 mm Hg para proporcionar el compuesto del título como un líquido ligeramente amarillo (b.p. 105- 111 °C). HPLC: Rt_{H11} = 2,284 minutos; ESIMS: 290, 292 [$(M+H)^+$, 1Br]; ^{1}H- RMN (400 MHz, CDCl3): 8,14 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 1,00- 0,82 (m, 15H).

b) 1- (6- bromo- 3- fluoro- 4- trietilsilanil- piridin- 2- il)- etanona

Una solución de diisopropilamina (25,4 g, 250 mmol) en 500 ml de THF se enfrió a - 75 °C. Se agregó BuLi (100 ml, 250 mmol, 2,5 M en hexano) por goteo, manteniendo la temperatura por debajo de - 50 °C. Después de que la temperatura de reacción había llegado a - 75 º C de nuevo, se agregó una solución de 2- bromo- 5- fluoro- 4- trietilsilanil- piridina (56,04 g, 193

mmol) en 60 ml de THF por goteo. La mezcla se agitó en un baño de hielo seco durante 70 minutos. Se agregó N,N- dimetilacetamida (21,87 g, 250 mmol) rápidamente, la temperatura de reacción se elevó a - 57 °C. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo seco durante 15 minutos y luego se dejó calentar a - 40 °C. Se vertió sobre una mezcla de HCl acuoso 2M (250 ml, 500 mmol), 250 ml de agua y 100 ml de salmuera. La mezcla se extrajo con TBME, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4.H_2O$, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color amarillo que se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con hexano/0- 5% TBME para proporcionar 58,5 g del compuesto del título como un líquido amarillo. TLC (Hex/TBME 99/1): Rf = 0,25; HPLC: Rt_{H11} = 1.921 minutos; ESIMS: 332, 334 [$(M+H)^+$, 1Br]; ^{1}H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,57 (d, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,00- 0,84 (m, 15H).

c) (S)- 2- (6- bromo- 3- fluoro- 4- trietilsilanil- piridin- 2- il)- 2- trimetilsilaniloxi- propionitrilo

En primer lugar, la solución catalizadora se preparó disolviendo agua (54 mg, 3,00 mmol) en DCM 100 ml seco (≦ 0,001% agua). Este DCM húmedo (44 ml, 1,32 mmol contenido de agua) se agregó a una solución bien agitada de butóxido de titanio(IV) (500 mg, 1,47 mmol) en 20 ml de DCM seco. La solución clara resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Esta solución se enfrió luego a temperatura ambiente y se agregó 2,4- di- terc- butil- 6- {[(E)- (S)- 1- hidroximetil- 2- metil- propilimino]- metil}- fenol [CAS 155052- 316] (469 mg, 1,47 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Esta solución catalizadora (0,023 M, 46,6 ml, 1,07 mmol) se agregó a una solución de 1- (6- bromo- 3- fluoro- 4- trietilsilanil- piridin- 2- il)- etanona (35,53 g, 107 mmol) y trimetilsilil cianuro (12,73 g, 128 mmol) en 223 ml de DCM seco. La mezcla se agitó durante dos días y se evaporó para proporcionar 47 g del compuesto del título como un aceite crudo naranja. HPLC: Rt_{H12} = 2,773 minutos; ESIMS: 431, 433 [$(M+H)^+$, 1Br]; ^{1}H- RMN (400 MHz, CDCb): 7,46 (d, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,00 (t , 9H), 1,03- 0,87 (m, 15H), 0,20 (s, 9H).

d) Hidrocloruro de (R)- 1- amino- 2- (6- bromo- 3- fluoro- 4- trietilsilanil- piridin- 2- il)- propano- 2- ol

Se agregó complejo de dimetil sulfuro de borano (16,55 g, 218 mmol) a una solución de (S)- 2- (6- bromo- 3- fluoro- 4- trietilsilanil- piridin- 2- il)- 2- trimetilsilaniloxi- propionitrilo crudo (47 g, 109 mmol) en 470 ml de THF. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. El baño de calentamiento se removió y la mezcla de reacción se apagó con la adición cuidadosa por goteo de MeOH. Después de que la evolución de gas había cesado, se agregó HCl acuoso 6M (23,6 ml, 142 mmol) lentamente. La solución resultante se evaporó y el residuo se disolvió en

MeOH y se evaporó (dos veces), pára proporcionar 44,5 g de una espuma de color amarillo, suficientemente puro para otras reacciones. HPLC:Rt_{H1}= 2,617 minutos; ESIMS: 363, 365 [$(M+H)^+$, 1Br]; ^{1}H- RMN (400 MHz, CDCb): 7,93 (s, br, 3H), 7,53 (d, 1H), 6,11 (s, br, 1H), 3,36- 3,27 (m, 1H), 3,18- 3,09 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 0,99- 0,81 (m, 15H).

e) (R)- N- (2- (6- bromo- 3- fluoro- 4- (trietilsilil)piridin- 2- il)- 2- hidroxipropil)- 4- nitrobencenesulfonamida

A una solución de hidrocloruro de (R)- 1- amino- 2- (6- bromo- 3- fluoro- 4- trietilsilanil- piridin- 2- il)- propano- 2- ol crudo (43,5 g, 109 mmol) en 335 ml de THF se agregó una solución de $NaHCO_3$ (21,02 g, 250 mmol) en 500 ml Agua. La mezcla se enfrió a 0- 5 º C y una solución de cloruro de 4- nitrobencenosulfonilo (26,5 g, 120 mmol) en 100 ml de THF se agregó por goteo. La emulsión resultante se agitó durante la noche mientras se dejaba que la temperatura alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con TBME. La capa orgánica se secó con $MgSO_4.H_2O$, se filtró y se evaporó para proporcionar una resina de color naranja que se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con Hexanos/10- 20% EtOAc para proporcionar 37,56 g del compuesto del título como una resina de color amarillo. TLC (Hex/EtOAc 3/1) R_f = 0,34; HPLC: Rt_{H11} = 1.678 minutos; ESIMS: 548, 550 [$(M+H)^+$, 1Br]; ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8.40 (d, 2H), 8,06 (t, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,23 (d, 2H), 1,44 (s, 3H), 0,97 0,81 (m, 15H), HPLC quiral (Chiralpak AD- H 1213, UV 210 nm): 90% ee.

f) 6- bromo- 3- fluoro- 2- [(S)- 2- metil- 1- (4- nitro- bencenosulfonilo)- aziridin- 2- il]- 4- trietilsilanil- piridina

Una solución de trifenilfosfina (21,55 g, 82 mmol) y (R)- N- (2- (6- bromo- 3- fluoro- 4- (trietilsilil) piridin- 2- il)- 2- hidroxipropil)- 4- nitrobencenesulfonamida (37,56 g, 69 mmol) en 510 ml de THF se enfrió a 4 °C. Se agregó una solución de dietil azodicarboxilato de tolueno en (40% en peso, 38,8 g, 89 mmol) por goteo mientras la temperatura se mantenía por debajo de 10 °C. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con aproximadamente 1000 ml de tolueno y se removió THF mediante evaporación en el rotavapor. La solución resultante de tolueno de producto del producto crudo crudo se pre- purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hexanos/5- 17% EtOAc. Las fracciones más puras se combinaron, se evaporaron y se cristalizaron en TBME/hexano para proporcionar 29,2 g del compuesto del título como cristales blancos. HPLC: Rt_{H11} = 2,546 minutos; ESIMS: 530, 532

[$(M+H)^+$, 1Br]; ^{1}H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,40 (d, 2H), 8,19 (d, 2H), 7,39 (d , 1H), 3,14 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,01 (s, 3H) 1.03- 0.83 (m, 15H), α[D]- 35,7 º (c = 0,97, DCM).

g) 6- bromo- 3- fluoro- 2- [(S)- 2- metil- 1- (4- nitro- bencenosulfonilo)- aziridin- 2- il]- piridina

Se agregó fluoruro de potasio (1,1 g, 18,85 mmol) a una solución de 6- bromo- 3- fluoro- 2- [(S)- 2- metil- 1- (4- nitro- bencenosulfonilo)- aziridin- 2- il]- 4- trietilsilanil- piridina (5 g, 9,43 mmol) y AcOH (1,13 g, 9,43 mmol) en 25 ml de THF. Se agregó DMF (35 ml) y la la suspensión se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de $NaHCO_3$ acuoso saturado y TBME. Las capas se separaron y se lavaron con salmuera y TBME. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4.H_2O$, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un aceite de color amarillo que se cristalizó en TBME/hexano para proporcionar 3,45 g del compuesto del título como cristales blancos. HPLC: RtH_{13} = 2,612 minutos; ESIMS: 416, 418 [$(M+H)^+$, 1Br]; ^{1}H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,41 (d, 2H), 8,19 (d, 2H), 7,48 (dd , 1H), 7,35 (t, 1H), 3,14 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,04 (s, 3H), α[D]- 35,7 º (c = 0,89, DCM).

h) Éster etílico del ácido (R)- 2- [(R)- 2- (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2- (4- nitro- bencenesulfonilamino)- propoxi]- 3,3,3- trifluoro- 2- metil- propiónico

Una solución de éster etílico del ácido (R)- 3,3,3- trifluoro- 2- hidroxi- 2- metil- propiónico (11,93 g, 64,1 mmol) en DMF (158 ml) se evacuó/lavó con nitrógeno dos veces. Una solución de KOtBu (6,21 g, 55,5 mmol) en DMF (17 ml) se agregó por goteo mientras que la temperatura de reacción se mantenía a aproximadamente 25 °C utilizando un baño de enfriamiento con agua. Después de 15 minutos se agregó 6- bromo- 3- fluoro- 2- [(S)- 2- metil- 1- (4- nitro- bencenosulfonilo)- aziridin- 2- il]- piridina sólida (17,78 g, 42,7 mmol) y la agitación se continuó durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de HCl 1 M (56 ml), salmuera y TBME. Las capas se separaron, se lavaron con salmuera y TBME. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4.H_2O$, se filtraron y se evaporaron. El producto de reacción crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexanos/25-33 TBME%), para proporcionar 16,93 g del compuesto del título como una resina amarilla que estaba contaminada con un producto isomérico secundario (relación 70:30 por ^{1}H- RMN). HPLC: Rt_{H13} = 2,380 minutos; ESIMS: 602, 604 [$(M+H)^+$, 1Br]; ^{1}H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,32 (d, 2H), 8,07 (d, 2H), 7,46- 7,41 (m, 1H), 7,30- 7,23 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,39-4,30 (m, 2H), 3,95 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,40- 1,34 (m, 3H) + producto isomérico secundario.

i) (R)- 2- [(R)- 2- (6- Bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2- (4- nitro- bencenesulfonilamino)-

propoxi]- 3,3,3- trifluoro- 2- metil- propionamida

Una solución de éster etílico del ácido (R)- 2- [(R)- 2- (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2- (4- nitro- bencenesulfonilamino)- propoxi]- 3,3,3- trifluoro- 2- metil- propiónico (16,93 g, 28,1 mmol) en una solución de NH_3/MeOH (7M, 482 ml) se agitó a 50 °C en un recipiente sellado durante 26 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se cristalizó a partir de DCM para proporcionar 9,11 g del compuesto del título como cristales incoloros.

HPLC: Rt_{H13} = 2,422 minutos; ESIMS: 573, 575 [$(M+H)^+$, 1Br]; ^{1}H- RMN (400 MHz, CDCb): 8,33 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 7,42 (dd , 1H), 7,30- 7,26 (m, 1H), 7,17 (s, br, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,57 (s, br, 1H), 4,15 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,65 (s, 3H).

j) N- [(R)- 1- (6- Bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2- ((R)- 1- ciano- 2,2,2- trifluoro- 1- metiletoxi)- 1- metil- etil]- 4- nitro- bencenesulfonamida

Una suspensión de **(R)- 2- [(R)- 2- (6- Bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2- (4- nitro- bencenesulfonilamino)- propoxi]- 3,3,3- trifluoro- 2- metil- propionamida** (8,43 g, 14,70 mmol) y trietilamina (5,12 ml, 36,8 mmol) en 85 ml de DCM se enfrió a 0- 5 ° C. Se agregó anhídrido trifluoroacético (2,49 ml, 17,64 mmol) por goteo durante 30 minutos. Se agregó trietilamina (1,54 ml, 11,07 mmol) y anhídrido trifluoroacético adicional (0,75 ml, 5,29 mmol) para completar la reacción. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de 14 ml de amoniaco acuoso (25%) y 14 ml de agua. La emulsión se agitó durante 15 minutos, se agregó más agua y DCM y las capas se separaron. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$ H_2O, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/10- 25% EtOAc) proporcionó 8,09 g del compuesto del título como una resina de color amarillo.

HPLC: Rt_{H13} = 3,120 minutos; ESIMS: 555, 557 [$(M+H)^+$, 1Br]; ^{1}H- RMN (400 MHz, CDCl3): 8,35 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 7,50 (dd , 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 4.39 (d 1H), 4,22 (d, 1H), 1,68 (s, 6H).

k) (2R,5R)- 5- (6- Bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- ilamina

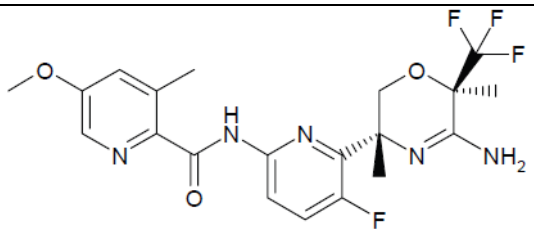
Una solución de (9,18 g, 16,53 mmol) y N- acetilcisteína (5,40 g, 33,10 mmol) en 92 ml de etanol se evacuó y se lavó con nitrógeno. Se agregó K_2CO_3 (4,57 g, 33,1 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío a aproximadamente 1/4 del volumen original y se particionó entre agua y TBME. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de K_2CO_3 10%, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color amarillo. Cromatografía en columna de sílice

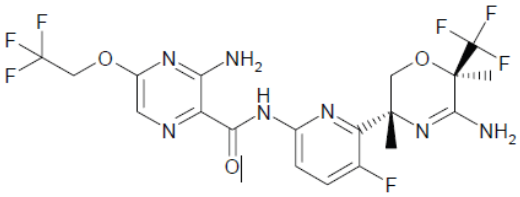
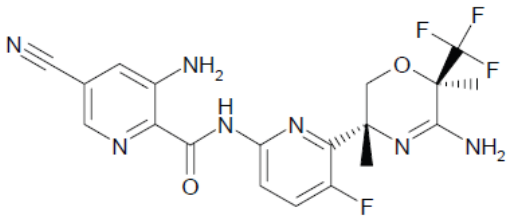
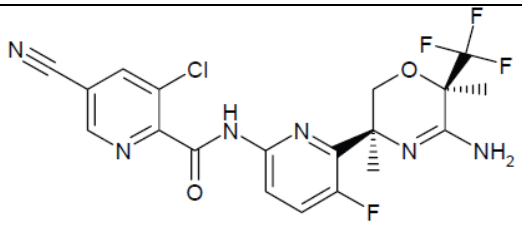
(hexanos/14- 50% (EtOAc: MeOH 95:5)) proporcionó 4,55 g del compuesto del título como un sólido de color blanco.

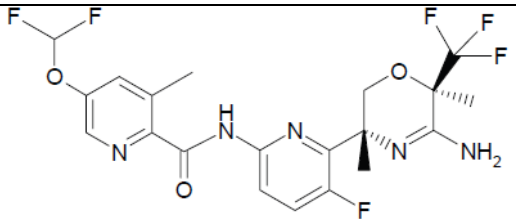
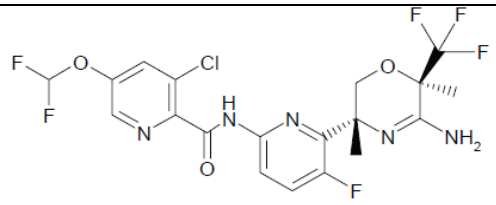
HPLC: Rt_{H3} = 2,741 minutos; ESIMS: 370, 372 [$(M+H)^+$, 1Br]; ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 7,71- 7,62 (m, 2H), 5,97 (s, br, 2H), 4.02 (d 1H), 3,70 (d, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).

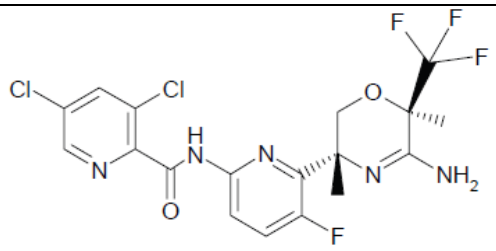
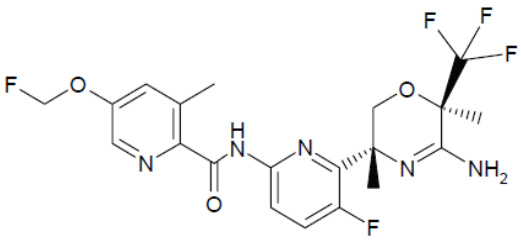
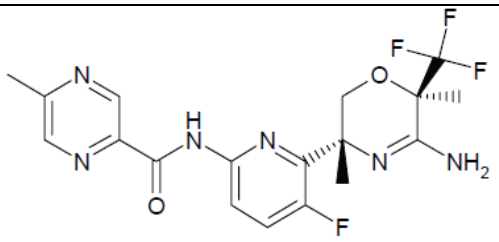
<u>Ejemplos 25 a 34:</u> Los compuestos en la tabla 9 se prepararon mediante procedimientos similares a los del Ejemplos 11 o Ejemplos 24; Ejemplo 28 requirió éster terc- butílico [(2R, 5S)- 5- (6- Amino- 3- fluoropiridin- 2- il)- 2,5- dimetil- 2- trifluoro- metil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il]- carbámico del ácido de Ejemplos 24 (paso b, segundo isómero).

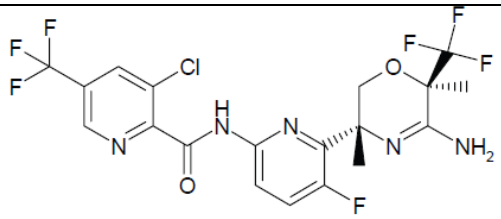
<u>Tabla 9</u>

Ejemplo	**Compuesto**	**^{1}H- RMN**	**MS [m/z, $(M+1)^+$]**
25	 [6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 5- metoxi- 3- metil- piridina- 2- carboxílico	(δ, DMSO- d_6, 600 MHz): 10.40 (br. s, 1H, NH), 8.28 (d, 1H), 8.18 (H. d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 6.00 (H. s, 2H, NH2), 4,11 (d, 1H, AB), 3,91 (s, 3H), 3,75 (d, 1H, AB), 2,70 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H4} =0,88; $[M+1]^+$ = 456,4

26	 [6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoropiridin- 2- il]amida del ácido 3- amino- 5- (2,2,2- trifluoro- etoxi)- pirazina- 2- carboxílico	(δ, DMSO- d_6 + 1 gota de TFA, 600 MHz): 10.10 (H. s, 1H, NH), 9,68 (s, 1H, NH- amidina), 9,50 (s, 1H, NH- amidina), 8,26 (dd, 1H), 8,20- 7,70 (amplio, 2H, NH_2- pirazina), 7,92 (T, 1H), 7,67 (s, 1H), 5.02 (q, 2H), 4,40 (d, 1H, AB), 4,25 (d, 1H, AB), 1,70 (s, 3H), 1,68 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H4} =0,93; $[M+1]^+$ = 526,3
27	 [6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- amino- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico	(δ, DMSO- d_6, 600 MHz): 10.30 (H. s, 1H, NH), 8.23 (d, 1H), 8.12 (H. d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7.31 (H. s, 2H, NH_2 - piridina), 5.95 (br. s, 2H, NH_2- amidina), 4,11 (D, 1H, AB), 3,72 (d, 1H, AB), 1,50 (s, 3H), 1,49 (S, 3H).	LCMS: Rt_{H4} =0,86; $[M+1]^+$ = 452,1
28	 [6- ((3S,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- pyridin- 2- il]amide del ácido 3- cloro- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico	(δ, DMSO- d_6, 600 MHz): 11,10 (s, 1H, NH), 9.10 (S, 1H), 8,79 (s, 1H), 8.10 (H. d, 1H), 7.72 (H. t, 1H), 5.90 (br. s, 2H, NH2- amidina), 4.20 (br. s, 1H, AB), 3.70 (br. s, 1H, AB), 1,60 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H4} =0,77; $[M+1]^+$ = 471,1

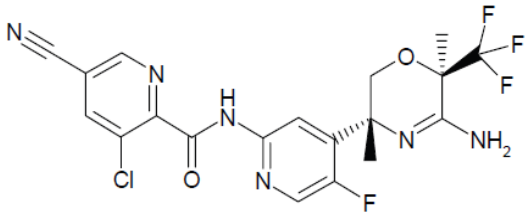
29	 [6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 5- difluorometoxi- 3- metil- piridina- 2- carboxílico	(δ, DMSO- d_6, 600 MHz): 10.45 (br. s, 1H, NH), 8,44 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 5,90 (br. s, 2H, NH2), 4,11 (d, 1H, AB), 3,72 (d, 1H, AB), 2,68 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H4} = 0,90; $[M+1]^+$ = 492,3
30	 [6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- cloro- 5- difluorometoxi- piridina- 2- carboxílico	(δ, DMSO- d_6, 600 MHz): 10.90 (br. s, 1H, NH), 8,59 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72 (t, 1H) 7,49 (t, 1H), 5,88 (br. s, 2H, NH2), 4,11 (d, 1H, AB), 3,72 (d, 1H, AB), 1,50 (s, 3H), 1,49 (S, 3H).	LCMS: Rt_{H4} = 0,85; $[M+1]^+$ = 512,2

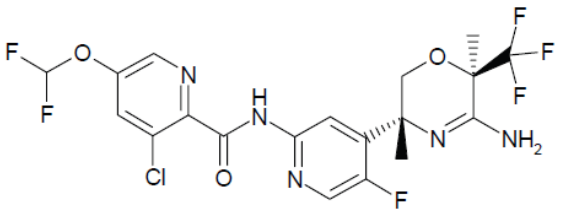
31	 [6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3,5- dicloro- piridina- 2- carboxílico	(δ, DMSO- d_6, 400 MHz): 10.92 (br. s, 1H, NH), 8.73 (br. s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 5.88 (br. s, 2H, NH2), 4,11 (d, 1H, AB), 3,72 (d, 1H, AB), 1,51 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H4} = 0,86; $[M+1]^+$ = 480, 482, 484
32	 [6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 5- fluorometoxi- 3- metil- piridina- 2- carboxílico	(δ, DMSO- d_6, 400 MHz): 10.42 (br. s, 1H, NH), 8.43 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,66 (D, 1H), 6,04 (d, 2H, CH_2F), 5.91 (br. s, 2H, NH_2), 4,13 (d, 1H, AB), 3,74 (d, 1H, AB), 2,70 (s, 3H) , 1,51 (s, 3H), 1,49 (S, 3H).	LCMS: Rt_{H4}= 0,87; $[M+1]^+$ = 474
33	 [6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- pyridin- 2- il]amida del ácido 5- metil- pirazina- 2- carboxílico	(δ, DMSO- d_6, 400 MHz): 10.19 (br. s, 1H, NH), 9.22 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 5.92 (br. s, 2H, NH_2), 4.15 (d, 1H, AB), 3,76 (d, 1H, AB), 2,66 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,50 (S, 3H).	LCMS: Rt_{H4}= 0,78; $[M+1]^+$ = 427

34	 [6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- cloro- 5- trifluorometil- piridina- 2- carboxílico	(δ, DMSO- d_6, 400 MHz): 11.15 (br. s, 1H, NH), 9.06 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 5.88 (br. s, 2H, NH_2), 4.13 (d, 1H, AB), 3,73 (d, 1H, AB), 1,52 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H4} = 0,93; $[M+1]^+$ = 514, 516

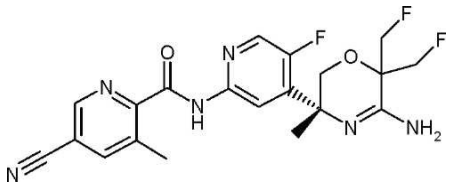
<u>Ejemplos 35 a 36:</u> Los compuestos en la tabla 10 se puede preparar por un procedimiento análogo al utilizado en el Ejemplo 16.

<u>Tabla 10</u>

Ejemplo	**Compuesto**	**^{1}H- RMN (δ, DMSO- d_6)**	**MS [M/z; $(M+1)^+$]**
35	 [4- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- cloro- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico	11.23 (br s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,33- 8,30 (M, 2H), 6,23 (br s, 2H), 3,97 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 1,49 (S, 3H), 1,44 (s, 3H)	UPLCMS: Rt_{H4} =0.78 [M +1] = 471,2

36	 [4- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- Cloro- 5- difluorometoxi- piridina- 2- carboxílico	10,95 (s, 1H), 8,56 (D, 1H), 8,37 a 8,25 (m, 2H), 8,09 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 6.23 (br s, 2H), 3,97 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,44 (s, 3H)	UPLCMS: Rt_{H4} =0.89 [M +1] = 512,2

<u>EJEMPLO 37:</u> [4- ((R)- 5- amino- 6,6- bisfluorometil- 3- metil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico



a) Éster etílico del ácido 2- [2- (2- bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- 2- (2- nitro- bencenosulfonilamino)- propoxi]- 3- fluoro- 2- fluorometil- propiónico

Una solución de éster etílico del ácido 3- fluoro- 2- fluorometil- 2- hidroxi- propiónico (ver Intermedios Hidroxiéster 1, 0,606 g, 3,60 mmol) en DMF (7 ml), se pre- secó sobre tamices moleculares 4 A activados, luego se agregó una suspensión de NaH (0,135 g de una dispersión de 60% en aceite mineral, 3,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó lentamente una solución de 2- bromo- 5- fluoro- 4- [2- metil- 1- (2- nitro- bencenosulfonilo)- aziridin- 2- il]- piridina (ver Ejemplo 16, paso g, 1,0 g, 2,403 mmol) en DMF (7 ml, solución pre- secada sobre tamices moleculares 4 A activados). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h, luego se apagó con una solución acuosa de HCl 1N y se diluyó con H_2O y TBME. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con TBME. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El compuesto del título crudo resultante se purificó mediante NP- HPLC (columna Alltech Grom Saphir65 Si 10 µm, 250x50mm, gradiente n- heptano: EtOAc 75:25 a 0:100).

HPLC: Rt_{H4} = 1.18 min; ESIMS $[M + H]^+$ = 584, 586 (1Br);

^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,76 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7.94 a 7.92 (m, 2H), 7.88 a 7.75 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 4.85 a 4.46 (m, 4H), 4,20 (q, 2H), 4,04 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 1,62 (s, 3H),1,21 (t, 3H).

b) 2- [2- (2- Bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- 2- (2- nitro- bencenosulfonilamino)- propoxi]- 3-fluoro- 2- fluorometil- propionamida

Una solución de éster etílico del ácido 2- [2- (2- bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- 2- (2- nitro- bencenosulfonilamino)- propoxi]- 3- fluoro- 2- fluorometil- propiónico (970 mg, 1,660 mmol) y NH_3 7 M en MeOH (10 ml) se agitó en un vial de vidrio sellado a 55 ° C durante 20 h. Se agregaron otros 3 ml de 7N NH_3/MeOH y la agitación continuó durante 16 h a 55 ° C. La mezcla de reacción se concentró y proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. HPLC: Rt_{H4} = 0,95 min; ESIMS $[M + H]^+$ = 555, 557 (1Br);

^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,01 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,99 a 7,90 (m, 2H), 7,85- 7,58 (m, 5H), 4,73 a 4,51 (m, 4H), 3,96 (d, 1H), 3,90 (d, 1H), 1,58 (s, 3H).

c) N- [1- (2- Bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- 2- (ciano- bis- fluorometil- metoxi)- 1- metiletil]- 2- nitro- bencenosulfonamida

A una solución de éster etílico del ácido 2- [2- (2- bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- 2- (2- nitro- bencenosulfonilamino)propoxi]- 3- fluoro- 2- fluorometil- propiónico (900 mg, 1,621 mmol) en DCM (11 ml) se agregó NEt_3 (0,565 ml, 410 mg, 4,050 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 ° C, luego se agregó por goteo anhídrido de TFA (0,275 ml, 408 mg, 1,945 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar durante 18 h. Con el fin de obtener la conversión completa, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 ° C y se agregó más anhídrido de TFA (0,450 ml, 670 mg, 3,190 mmol), seguido por NEt_3 (0.230 ml, 168 mg, 1,659 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar durante otros 30 min.

La mezcla de reacción se diluyó con una solución de Na_2CO_3 saturado acuoso y DCM. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El compuesto del título crudo resultante se purificó mediante NP- HPLC (columna Alltech Grom Saphir65 Si 10 µm, 150x30mm, gradiente n- heptano: EtOAc 85:15 a 0:100).

HPLC: Rt_{H4} = 1,09 minutos; ESIMS $[M + H]^+$ = 537, 339 (1Br);

^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,02 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,94- 7,90 (m, 2H), 7,87- 7,75 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 4.95 a 4.48 (m, 4H), 4,14 - 4.02 (m, 2H), 1,60 (s, 3H).

d) 5- (2- Bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- 2,2- bis- fluorometil- 5- metil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- ilamina

Una solución de N- [1- (2- bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- 2- (ciano- bis- fluorometil- metoxi)- 1-metil- etil]- 2- nitro- bencenosulfonamida (840 mg, 1,563 mmol), N- acetil- L- cisteína (510 mg, 3,13 mmol) y K_2CO_3 (432 mg, 3,130 mmol) en abs. Se agitó EtOH (10 ml) a 85 ° C durante 18 h. Se agregó N- acetil- L- cisteína (250 mg, 1,533 mmol) y K_2CO_3 (210 mg, 1,519 mmol) y la agitación a 85 ° C continuó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a un 1 / 3 de su volumen, se apagó con una solución de K_2CO_3 acuoso al 10% y se extrajo tres veces con TBME. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título crudo que se purificó mediante NP- HPLC (columna Alltech Grom Saphir65 Si 10 µm, 150x30mm, gradiente n- heptano: acetato de etilo:metanol68:30:2 a 0:65:35),

HPLC: Rt_{H4} = 0,57 minutos; ESIMS $[M + H]^+$ = 352, 354 (1Br);

^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,35 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 6.32 (br s, 2H), 4,98- 4,71 (m, 2H), 4,66- 4,39 (m, 2H), 3,94 (dd, 1H), 3.82 (d, 1H), 1,40 (s, 3H).

e) [4- (5- amino- 6,6- bis- fluorometil- 3metil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico

Una mezcla de amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico (ver intermedios Amida 1, 96 mg, 0,596 mmol), 5 - (2- bromo- 5- fluoro- piridin- 4- il)- 2,2- bis- fluorometil- 5- metil- 5 ,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- ilamina (210 mg, 0,596 mmol), fosfato de xanteno (31,1 mg, 0,054 mmol) y Cs_2CO_3 (272 mg , 0,835 mmol) en dioxano (6 ml) se degasificó con argón, se agregó $Pd_2(dba)_3$ (16,38 mg, 0,018 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 ° C durante 16 h. se agregó más $Pd_2(dba)_3$ (8,19 mg, 0,009 mmol) y fosfato de xanteno (15,60 mg, 0,027 mmol) y la agitación continuó a 60 ° C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la almohadilla de celite se enjuagó con DCM. Los filtrados combinados se concentraron y el compuesto del título crudo resultante se purificó mediante NP- HPLC (Columna Alltech Grom Saphir65 Si 10 µm, 150x30mm, gradiente n- heptano: EtOAc: MeOH 68:30:2 a 0:65:35), luego mediante RP- HPLC (columna Waters SunFire C18, 5 nM, 30x100 mm, gradiente 10 a 30% ACN+0,1% TFA) y se obtuvo como una base libre después de la filtración sobre un cartucho de SCX.

HPLC: Rt_{H4} = 0,72 min; ESIMS $[M + H]^+$ = 433;

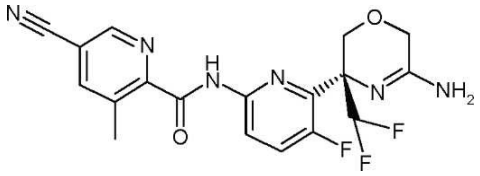
^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,75 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 6.20 (br s, 2H), 5,05- 4,45 (m, 4H), 4,02 a 3,84 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,45 (s, 3H)

f) [4- ((R)- 5- amino- 6,6- bis- fluorometil- 3metil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico

[4- (5- amino- 6,6- bis- fluorometil- 3-metil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido (5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico racémico se separó en los enantiómeros puros mediante HPLC quiral preparativo (columna: Chiralpak AD- H 20 x 250 mm, 5 µm, solventes: n- heptano / etanol 75: 25; flujo: 12 ml / min, detección a 220 nm). Enantiómero 1: Rt 8,964 min. Enantiómero 2:Rt 16.220 min. (Determinado mediante HPLC analítico utilizando columna Chiralpak AD- H 250 x 4,6 mm, 5 µM; solventes: n- heptano / etanol / metanol 70: 25: 5 + DEA, flujo: 1.600 ml / minutos; detección a 220 nm). La configuración absoluta del enantiómero 2 fue asignada (R) en analogía a estructuras similares de las cuales la configuración ha sido determinada mediante cristalografía de rayos X.

^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,76 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 6.21 (br s, 2H), 5,02 a 4,45 (m, 4H), 3,95 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

<u>EJEMPLO 38:</u> [6 - ((R)- 5- amino- 3- difluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico



a) 2- Bromo- 5- fluoro- 4- trietilsilanilpiridina

A una solución de diisopropilamina (25,3 g, 250 mmol) en THF (400 ml) se agregó n- BuLi (100 ml, 2,5 mol / L en hexanos) por debajo de - 50 ° C. Una solución de 2- bromo- 5- fluoropiridina (41,9 g, 238 mmol) en THF (60 ml) se agregó a la solución LDA a - 78 º C por goteo por debajo de - 63 ° C. Después de 60 min a - 78 º C se agregó trietilclorosilano (44 ml, 262 mmol) en forma rápida manteniendo la temperatura por debajo de - 50 ° C. El baño de refrigeración se retiró y a la mezcla de reacción se le permitió alcanzar los - 20 ° C. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de HCl acuoso 1M (250 ml) y NH_4Cl acuoso (10%). Se agregó éter metilo de terc- butilo y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar un

líquido de color amarillo. La destilación (BP 99- 101 ° C, 0,5 mm Hg) proporcionó el compuesto del título como un líquido levemente amarillo: 66,26 g (rendimiento del 96%) de ^{1}H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,17 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 1.01 a 0.97 (m, 9H) , 0,92- 0,87 (m, 6H).

b) 1- (6- bromo- 3- fluoro- 4- trietilsilanil- piridin- 2- il)- 2,2- difluoro- etanona

A una solución recién preparada de LDA (6,25 mmol) en THF (5 ml) se agregó por goteo una solución de 2- bromo- 5- fluoro- 4- trietilsilanilpiridina (1,6 g, 5,51 mmol) en THF (12 ml) a - 78 ° C. La agitación continuó a - 78 º C durante 3 horas. Se agregó por goteo 2,2- difluoroacetato de etilo (0,58 ml, 5,51 mmol) y la solución se agitó a - 78 º C durante 3 horas. La mezcla de reacción se apagó con una solución de cloruro de amonio saturado (20 ml) y se agregó acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El aceite de color marrón crudo (2,11 g) se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título. 1,53 g (rendimiento del 75%, mezcla de cetona y forma de hidrato).

TLC (ciclohexano / acetato de etilo 10:1) R_f = 0,26; ^{1}H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,70 (d, 1H), 6,96 (t, 1H, CHF_2)), 1.02 a 0,98 (m, 9H), 0,96- 0,92 (m, 6H).

c) [1 - (6- bromo- 3- fluoro- 4- trietilsilanil- piridin- 2- il)- 2,2- difluoro- etilidene]- amida del ácido (S)- 2- Metil- propano- 2- sulfínico

Una mezcla de 1- (6- bromo- 3- fluoro- 4- trietilsilanil- piridin- 2- il)- 2,2- difluoro- etanona (9,8 g, 26,6 mmol), (S)- 2- metilpropano- 2- sulfinamida (3,23 g, 26,6 mmol) y tetraetoxititanio (13,81 ml, 53,2 mmol) en THF (66,5 ml) se agitó a 80 ° C en 3 viales de microondas tapados (3x25 ml) durante 3 horas. La mezcla de reacción fría se vertió en agua helada y el precipitado se filtró a través de una almohadilla de Hy- Flo y se lavó completamente con acetato etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El producto crudo (12,5 g) se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano: acetato de etilo 05:01) para proporcionar el compuesto del título. 7,96 g (rendimiento del 63%).

TLC (ciclohexano / acetato de etilo 5:1) R_f = 0,65; LCMS Rt_{H4} = 1,53 minutos. (100% puro ESI, + 471, 473); ^{1}H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,50 (d, 1H), 6,49 (t, 1H, CHF_2), 1,33 (s, 9H), 1,03 - 0,98 (m, 9H), 0,93 a 0,89 (m, 6H).

d) [(S) - 1 - (6- bromo- 3- fluoro- 4- trietilsilanil- piridin- 2- il)- 1- difluorometil- alil]- amida del ácido (S)- 2- Metil- propano- 2- sulfínico y [(R) - 1 - (6- bromo- 3- fluoro- 4-

trietilsilanil- piridin- 2- il)- 1- difluorometil- alil]- amida del ácido (S)- 2- Metil- propano- 2- sulfínico

Se agregó bromuro de vinilmagnesio 1M en THF (2,3 ml, 2,3 mmol) a diclorometano (5 ml) y la solución se enfrió a - 78 º C. Se agregó por goteo [1- (6- bromo- 3- fluoro- 4- trietilsilanil- piridin- 2- il)- 2,2- difluoro- etilideno]- amida del ácido (S)- 2- Metil- propano- 2- sulfínico (500 mg , 1,06 mmol) en diclorometano (5 ml) a la solución anterior manteniendo la temperatura por debajo de - 65 ° C. Después de 30 minutos la reacción se apagó a - 78 º C con una solución de cloruro de amonio (10%) y la mezcla de reacción se extrajo con TBME. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. 620 mg (rendimiento cuantitativo) como una mezcla de 4:1 de diastereoisómeros se utilizó sin purificación en el siguiente paso.

TLC (ciclohexano / acetato de etilo 10:1) R_f = 0,15 y (ciclohexano / acetato de etilo 10:1), R_f = 0,10; LCMS Rt_{H4} = 1,50 minutos. (ESI + 499, 501); ^{1}H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (s, 1H, NH), 7.47 y 7.45 (d, 1H), 6,60 a 6,30 (t, 1H, CHF_2), 6.25 a 6.16 (m, 1H), 5.65 a 5.30 (m, 2H), 1,34 y 1,31 (s, 9H), 0,99 - 0,96 (m, 9H), 0,90- 0,84 (m, 6H).

e) [(R) - 1 - (6- bromo- 3- fluoro- 4- trietilsililanil- piridin- 2- il)- 2,2- difluoro- 1 - hidroximetil- etil]- amida del ácido (S)- 2- Metil- propano- 2- sulfínico y [(S) - 1 - (6- bromo- 3- fluoro- 4- trietilsililanil- piridin- 2- il)- 2 ,2- difluoro- 1- hidroximetil- etil]- amida del ácido (S)- 2- Metil- propano- 2- sulfínico

Una mezcla de [(S) - 1 - (6- bromo- 3- fluoro- 4- trietilsilanil- piridin- 2- il)- 1- difluorometil- alil] - amida del ácido (S)- 2- metil- propano- 2- sulfínico y [(R) - 1 - (6- bromo- 3- fluoro- 4- trietilsilanil- piridin- 2- il)- 1- difluorometil- alil]- amida del ácido (S)- 2- Metil- propano- 2- sulfínico del paso d) (5.137g, 10,28 mmol) se disolvió en diclorometano (77 ml) y metanol (25.7ml), se agregó bicarbonato de sodio (1,296 g, 15,43 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió un - 78 º C. El ozono se burbujeó a través de la solución hasta que apareció una coloración azul (4 horas). El exceso de ozono se eliminó con nitrógeno hasta que el color azul desapareció. Se agregó borohidruro de sodio (1,945 g, 51,4 mmol) a la solución y la mezcla de reacción se agitó a - 78 º C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con TBME y HCl 2N para destruir el exceso de borohidruro de sodio. La capa orgánica se lavó cuidadosamente con una solución de HCl 1N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. 6,15 g de aceite amarillo. El producto crudo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (120 g, ciclohexano/acetato de etilo 3:1) para proporcionar los compuestos de los títulos:

[(R) - 1 - (6- bromo- 3- fluoro- 4- trietilsililanil- piridin- 2- il) - 2,2- difluoro- 1- hidroximetil - etil]- amida del ácido (S)- 2- Metil- propano- 2- sulfínico: 2,36 g (rendimiento del 45,6%). TLC (ciclohexano / acetato de etilo 3:1) R_f = 0,24; LCMS Rt_{H4} = 1,36 minutos. (93% puro ESI, + 503,505);

^{1}H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,46 (d, 1H), 6,24 (t, 1H, CHF_2),4.60 (H. s, 1H, NH), 4.47 (H. s, 2H, AB), 3.48 (H. s, 1H, OH), 1,32 (s, 9H), 0,99 (t, 9H), 0,89 (q , 6H).

[(S) - 1 - (6- bromo- 3- fluoro- 4- trietilsililanil- piridin- 2- il)- 2,2- difluoro- 1- hidroximetil- etil]- amida del ácido (S)- 2- Metil- propano- 2- sulfínico:1,72 g (rendimiento del 33,2%). TLC (ciclohexano / acetato de etilo 3:1) R_f = 0,31;

LCMS Rt_{H4} = 1,43 minutos. (100% puro ESI, + 503, 505);

^{1}H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,47 (d, 1H), 6.62 (H. s, 1H), 6,23 (t, 1H, CHF2),4.51 - 4.48 (d, 1H, AB), 4.36- 4.32 (d, 1H, AB), 1,42 (s, 9H), 0,99 (t, 9H), 0,89 (q, 6H).

f) (R)- 2- amino- 2- (6- bromo- 3- fluoro- 4- trietilsilanil- piridin- 2- il)- 3,3- difluoro- propan- 1- ol

A una solución de del ácido [(R) - 1 - (6- bromo- 3- fluoro- 4- trietilsililanil- piridin- 2- il)- 2,2- difluoro - 1- hidroximetil- etil]- amida (S)- 2- metil- propano- 2- sulfínico (2,3 g, 4,57 mmol) en diclorometano (45 ml) se agregó HCl (5,48 ml, 16,45 mmol, 3 molar en metanol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente . El solvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se vertió sobre una mezcla de amoniaco 2N/hielo. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se utilizaron 2,15 g. en el siguiente paso sin purificación adicional.

LCMS Rt_{H4} = 1,18 minutos. (94% de pureza, ESI + 399, 401); ^{1}H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,43 (d, 1H), 6,16 (t, 1H, CHF_2), 4.13 a 4.10 (d, 1H, AB), 3.99- 3,93 (d, 1H, AB), 2.52 (H. s, 3H, OH, NH_2), 0,99 (t, 9H), 0,89 (q, 6H).

g) N- [(R)- 1- (6- Bromo- 3- fluoro- 4- trietilsilanil- piridin- 2- il)- 2,2- difluoro- 1hidroximetil- etil]- 2- cloro- acetamida

A una solución de (R)- 2- amino- 2- (6- bromo- 3- fluoro- 4- trietilsilanil- piridin- 2- il)- 3,3- difluoro- propan- 1- ol (2,15 g, 5,38 mmol) en diclorometano (14.55 ml) se agregó una solución de carbonato de sodio acuoso (14,55 ml, solución acuosa al 10%) a 0 ° C. Se agregó por goteó cloruro de 2- cloroacetilo (0,518 ml, 6,46 mmol) a 0 ° C y el baño de hielo se retiró después de la adición. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó metanol y la mezcla de reacción se agitó a 50 ° C durante 10 minutos. La

mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. La mezcla se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El aceite de color amarillo claro crudo (2,91 g) se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (40 g columna redisep, ciclohexano / acetato de etilo 10- 70%) para proporcionar el compuesto del título. 2,32 g (rendimiento del 91%).

TLC (ciclohexano / acetato de etilo 2:1) R_f = 0,53; LCMS Rt_{H4} = 1,30 minutos. (ESI + 475, 477, 479); ^{1}H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.17 (H. s, 1H, NH), 7.47 (d, 1H), 6,58 (t, 1H, CHF_2), 4,64- 4,55 (m, 1H, AB), 4,20- 4,12 (m, 3H, AB), 0,98 (t, 9H), 0,89 (q, 6H).

h) (R) - 5 - (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 5- difluorometil- morfolin- 3- ona

A una solución de N- [(R)- 1- (6- bromo- 3- fluoro- 4- trietilsilanil- piridin- 2- il)- 2,2- difluoro- 1hidroximetil- etil]- 2- cloro- acetamida (2,32 g, 4,88 mmol) en t- butanol (50 ml) se agregó terc- butóxido de potasio (7,31 ml, 7,31 mmol, 1 M en THF) y la solución se agitó en un vial cerrado durante 18 h a 100 º C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, solución de $NaHSO_4$ saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El producto crudo (2,36 g) se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (24 g columna redisep, ciclohexano / acetato de etilo 10- 80%) para proporcionar el compuesto del título. 1,13 g (rendimiento del 71%). Se recuperó (640 mg) de lactamo trietilsililado.

TLC (ciclohexano / acetato de etilo 1:1) R_f = 0,25;

LCMS Rt_{H4} = 0,79 minutos. (ESI + 325, 327); ^{1}H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,59 a 7,57 (m, 1H), 7.51 (H. s, 1H, NH), 7.45 a 7.42 (m, 1H), 6,23 (t, 1H, CHF_2), 4,86 (d, 1H, AB), 4,38 (d, 1H, AB), 4,16 (d, 1H, AB), 3,97 (d, 1H, AB).

i) (R) - 5 - (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 5- difluorometil- morfolin- 3- tiona

A una solución de (R) - 5 - (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 5- difluorometil- morfolin- 3- ona (1,13 g, 3,48 mmol) en piridina (34,8 ml) se agregó pentasulfuro de fósforo, el vial fue sellado y la mezcla de reacción se agitó a 100 ° C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de HCl 2M y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El producto crudo (1,4 g) se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

LCMS Rt_{H4} = 0,98 minutos. (ESI + 341, 343); ^{1}H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 9.40 (H. s, 1H, NH), 7,62 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 6,25 (t, 1H, CHF_2), 4,93 (dd, 1H, AB), 4,79 (d, 1H, AB), 4,44 (d, 1H, AB), 4,00 (dd, 1H, AB).

j) (R) - 5 - (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 5- difluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- ilamina

A una solución de (R)- 5- (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 5- difluorometil- morfolin- 3- tiona (611 mg, 1,79 mmol) en metanol (15 ml) se agregó amonio (5,12 ml, 35,8 mmol, 7 M en metanol), el vial se selló y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de tiosulfato de sodio acuoso (10%), agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El producto crudo (640 mg) se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (14 g, diclorometano / metanol 95 / 5 + 0,5% NH_3) para proporcionar el compuesto del título. 180 mg (rendimiento del 31%). LCMS Rt_{H4} = 0,55 minutos. (ESI + 325, 327); ^{1}H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,45 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,31 (t, 1H, CHF2), 4,38 (d, 1H, AB), 4,22 (d, 1H, AB), 4,15 (d, 1H, AB), 4,10 (d, 1H, AB), 3,0 - 1,5 (muy br s, 2H, NH_2.).

k) Éster terc- butílico del ácido [(R) - 5 - (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 5- difluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il]- carbámico

Una solución de (R) - 5 - (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 5- difluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- ilamina (180 mg , 0,555 mmol), anhídrido de BOC (121 mg, 0,555 mmol) y base de Hunig (108 mg, 0,833 mmol) en diclorometano (5,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución de bicarbonato acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El producto crudo (352 mg de sólido de color amarillo claro) se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (4 g, ciclohexano / acetato de etilo 50- 40%) para proporcionar el compuesto del título. 190 mg (rendimiento del 81%). TLC (ciclohexano / acetato de etilo 3:1) R_f = 0,30;

LCMS Rt_{H4} = 1,11 minutos. (93% de pureza, ESI + 424, 426); ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 9,97 (s, 1H, NH), 7.77 a 7.75 (m, 2H), 6,40 (t, 1H, CHF_2), 4.51 (H. s, 2H, AB), 4,21 (d, 1H, AB), 3,88 (d, 1H, AB), 1,41 (s, 9H).

l) Éster terc- butílico del ácido ((R)- 5- {6- [(5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carbonil)- amino]- 3- fluoro- piridin- 2- il}- 5- 2difluorometil- 4,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- carbámico

Una mezcla de éster terc- butílico del ácido [(R) - 5 - (6- bromo- 3- fluoro- piridin- 2- il)- 5- difluorometil- 5,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il]- carbámico (90 mg, 0,212 mmol), amida del ácido 4- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico (41 mg, 0,255 mmol), FOSFATO DE XANTENO (11,05 mg, 0,019 mmol) y carbonato de cesio (97 mg, 0,297 mmol) en dioxano (3 ml) se degasificó con argón durante 5 minutos. Se agregó $Pd_2(dba)_3$ (5,83 mg, 6,36 µmol) y

el vial sellado se calentó a 60 ° C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y TBME. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con TBME. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (12 g columna redisep, ciclohexano / acetato de etilo 5- 40%) para proporcionar el compuesto del título. 76 mg (rendimiento del 71%).

TLC (ciclohexano / acetato de etilo 3:1) R_f = 0,15; LCMS Rt_{H4} = 1,16 minutos. (100% de pureza, ESI +505).

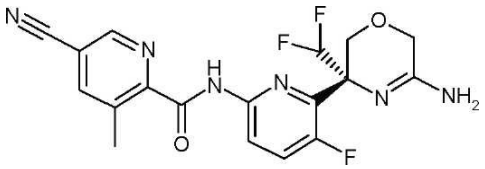
m) [6 - ((R)- 5- amino- 3- difluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico

Una solución de éster terc- butílico del ácido ((R)- 5- {6- [(5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carbonil)- amino]- 3- fluoro- piridin- 2- il}- 5- difluorometil- 4,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il) - carbámico (75 mg, 0,149 mmol) y TFA (115 µl, 1,48 mmol) en diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió en una mezcla 2M hielo/amoniaco. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Sólido 62 mg (rendimiento cuantitativo).

TLC (diclorometano / metanol 95 / 5 + 0,5% amoniaco) R_f = 0,21;

LCMS Rt_{H4} = 0,75 minutos. (ESI + 405); ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 10,75 (H. s, 1H, NH), 9.02 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 6,36 (t, 1H, CHF_2), 6.06 (H. s, 2H, NH_2), 4,27 (d, 1H, AB), 4,04- 3,86 (m, 3H, AB), 2,61 (s, 3H).

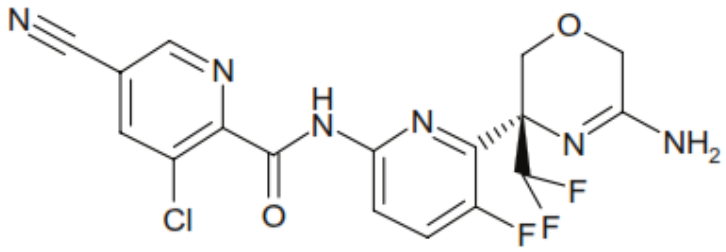
<u>EJEMPLO 39:</u> [6 - ((S)- 5- amino- 3- difluorometil- 3 ,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico



El EJEMPLO 39 (enantiómero del Ejemplo 38) se preparó en analogía al Ejemplo 38 con el intermedio [(S) - 1 - (6- bromo- 3- fluoro- 4- trietilsililanil- piridin- 2- il)- 2,2- difluoro- 1- hidroximetil- etil]- amida del ácido (S)- 2- Metil- propano- 2- sulfínico del paso e).

LCMS Rt_{H4} = 0,75 minutos. (ESI + 405); ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 10,75 (H. s, 1H, NH), 9.02 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 6,36 (t, 1H, CHF_2), 6.06 (H. s, 2H, NH2), 4,27 (d, 1H, AB), 4,04- 3,86 (m, 3H, AB), 2,61 (s, 3H).

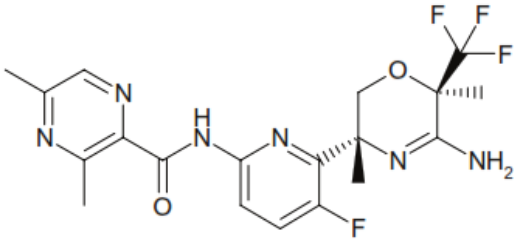
<u>EJEMPLO 40:</u> [6 - ((R)- 5- amino- 3- difluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- Cloro- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico

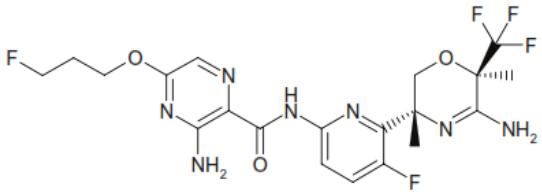
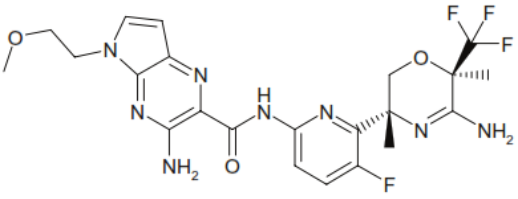
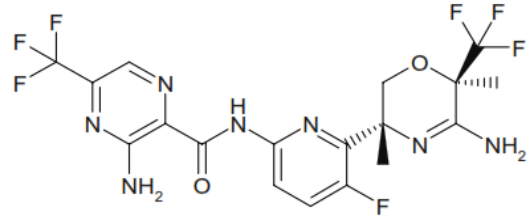


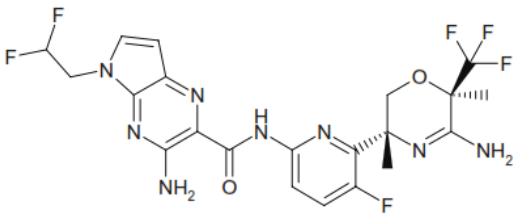
El Ejemplo 40 se preparó en analogía al Ejemplo 38 utilizando Amida- 2 m en el paso m). LCMS Rt_{H12} = 0,66 minutos. (ESI + 424); ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.22 (H. s, 1H, NH), 9.11 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 6,31 (t, 1H), 6.04 (H. s, 2H, NH2), 4,29 (d, 1H, AB), 3,96 (dd, 2H), 3,87 (d, 1H, AB).

<u>Ejemplos 41 a 45:</u> Los compuestos en la tabla 11 se prepararon mediante procedimientos similares como se describe para el Ejemplo 11 o el Ejemplo 24 y utilizando ácidos 5, 6 y 7 para los Ejemplos 42, 43 y 45 respectivamente.

<u>Tabla 11</u>

Ejemplo	**Compuesto**	**^{1}H- RMN**	**MS [m/z, $(M+1)^+$]**
41	 [6 - ((3R, 6R)- 5- amino- 3 ,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3 ,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il] amida del ácido 3,5- dimetil- pirazina- 2- carboxílico	(δ, DMSO- d_6, 400 MHz): 10.44 (H. s, 1H, NH), 8.52 (S, 1H), 8.15 (H. d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 5.90 (H. s, 2H, NH_2), 4,12 (d, 1H, AB), 3,73 (d, 1H, AB) , 2,80 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H13} = 0,79; $[M+1]^+$ = 440,2

42	 [6 - ((3R, 6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3, 6 - dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il] amida del ácido 3- amino- 5- (3- fluoro- propoxi)- pirazina- 2- carboxílico	(δ, DMSO- d_6, 400 MHz): 9.88 (H. s, 1H, NH), 8.12 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,90 (br s, 2H, NH2), 4,68 (t, 1H), 4,56 (t, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,12 (d, 1H, AB), 3,73 (d, 1H, AB), 2,20 a 2,11 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,48 (s , 3H).	LCMS: Rt_{H4} = 0,91; $[M + 1]^+$ = 503,0
43	 [6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido3- amino- 5- (2- metoxi- etil)- 5H- pirrolo [2,3- b] pirazina- 2- carboxílico	(δ, DMSO- d_6, 400 MHz): 10.26 (H. s, 1H, NH), 8.18 (dd, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7.51 (H. s, 2H, NH_2), 6,58 (d, 1H), 5.92 (br. s, 2H, NH_2), 4,26 (t, 2H), 4,15 (d, 1H, AB), 3,78 (d, 1H, AB), 3,70 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,51(S, 3H).	LCMS: Rt_{H12} =0,84; [M + 1] + = 525,2
Ejemplo	**Compuesto**	**^{1}H- RMN**	**MS [M / z; $(M+1)^+$]**
44	 [6- ((3R,6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- amino- 5- trifluorometil- pirazina-	(δ, DMSO- d6, 400 MHz): 10.24 (H. s, 1H, NH), 8.37 (S, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,78 (dd,1H), 5.91 (H. s, 2H, NH2), 4,15 (d, 1H, AB), 3,75 (d, 1H, AB), 1,52 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H12} =0,86; $[M + 1]^+$ = 496,4

	2- carboxílico		
45	 [6 - ((3R, 6R)- 5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3 ,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- amino- 5- (2,2- difluoro- etil)- 5H- pirrolo [2,3- b] pirazina- 2- carboxílico	(□, DMSO- d_6, 400 MHz): 10,23 (s amplio, 1H, NH), 8,14 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (s amplio, 2H, NH_2), 6,64 (d, 1H), 6.41 (tt, 1H), 5,90 (s amplio, 2H, NH2), 4,54 (td, 2H), 4,12 (d, 1H, AB), 3,75 (d, 1H, AB), 1,50 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).	LCMS: Rt_{H12} = 0,87; $[M+ 1]^+$ =531,1

Preparación de los Intermedios

Los elementos principales ácidos sustituidos están disponibles en el mercado o pueden ser preparados como se describe en la literatura, por ejemplo, DE19725802A1, Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10 (4), 679- 687, o en forma análoga, o pueden ser preparado como se describe a continuación o en una forma análoga.

Ácido 1: Ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico

a) Éster terc- butílico del ácido 5- Bromo- 3- metil- piridina- 2- carboxílico

A una solución de ácido 5- bromo- 3- metil- piridina- 2- carboxílico (10,20 g, 47,2 mmol) y di- terc- butildicarbonato (20,61 g, 94 mmol) en 100 ml de THF se añadieron DMAP (0,577 g). La evolución del CO_2 comenzó inmediatamente y la mezcla se agitó durante 2 a temperatura ambiente. Se agregaron TBME y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, y se secó con

$MgSO_4.H_2O$. Cromatografía sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo 1- 7%), proporcionó el compuesto del título como un líquido de color amarillo.

HPLC: RT_{H3} = 3,018 minutos; ESIMS $[M + H]^+$ = 272, 274 (1 Br); ^{1}H- RMN (360 MHz, $CDCl_3$): 5 8.59 s, 1H), 7,77 (s, 1H), 2,52 (s , 3H), 1,65 (s, 9H).

b) Éster terc- butílico del ácido 5- Bromo- 3- metil- piridina- 2- carboxílico

Una mezcla de éster terc- butílico del ácido 5- bromo- 3- metil- piridina- 2- carboxílico (6,0 g, 22,05 mmol), Zn $(CN)_2$ (1,813 g, 15,43 mmol) Zn en polvo (0,144 g, 2,205 mmol) y Pd_2 (dba) $_3.CHCl_3$ (0,571 g, 0,551 mmol) se suspendieron en 10 ml de DMF bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó tBu_3P (0.321 ml, 1.323 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 a 60 º C. Después de ser enfriada la mezcla se diluyó con TBME, se filtró sobre celite y se lavó tres veces con salmuera. El producto crudo se purificó mediante columna de cromatografía sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo 5- 15%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. TLC (hexano / AcOEt 3:1): R_f = 0,31; HPLC: Rt_{H3} = 2,431 min; ESIMS $[M + Na]^+$ = 241; ^{1}H- RMN (360 MHz, $CDCl_3$): δ 8,78 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,67 (s, 9H), FT- IR: 2231 cm^{-1} (CN).

c) Ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico

A una solución de éster terc- butílico del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico (8,50 g, 38,9 mmol) en 1,3- dimetoxibenceno (51 ml, 389 mmol) se agregó TFA (85 ml) y se agitó durante 6,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se evaporó. El residuo se llevó a tolueno y se evaporó (dos veces). El producto se cristalizó en TBME/ hexanos para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC: Rt_{H1} = 2,314 min; ESIMS $[M + Na]^+$ = 163; ^{1}H- RMN (360 MHz, $CDCl_3$): δ 8,77 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 2,87 (s, 3H).

<u>Ácido 2:</u> Ácido 5- Cloro- 4 ,6- dideutero- 3- trideuterometil- piridina- 2- carboxílico

Una suspensión de 500 mg (2,91 mmol) de ácido 5- cloro- 3- metil- piridina- 2- carboxílico (CAS N º: 886365- 46- 4) en 9 ml de D_2O (99,96% D) se trató con 1 ml de una solución de NaOD al 40% en D_2O. La solución homogénea se calentó en un vaso de teflón de 100 ml con un aparato de microondas Syntos 3.000. La mezcla se calentó a 160 º C durante 5 h y se enfrió. Análisis 1H- RMN y MS del producto mostró que la deuteración había progresado a un alto grado. Sólo pequeñas cantidades de derivados tetradeutero estaban presentes. La mezcla de reacción se acidificó a pH 3 con HCl 2N y se extrajo con acetato de etilo. La fase

orgánica se secó con $MgSO_4.H_2O$ y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, suficientemente puro para transformaciones adicionales.
HPLC: Rt_{H1} = 2,820 minutos; ESIMS $[M + H]^+$ = 177 (5D), ^{1}H- RMN (360 MHz, D_2O): δ impurezas no deuteradas.

<u>Ácido- 3:</u> Ácido 3- amino- 5- (2,2,2- trifluoro- etoxi)- pirazina- 2- carboxílico

a) Éster metílico del ácido 3- amino- 5- (2,2,2- trifluoro- etoxi)- pirazina- 2- carboxílico

Una mezcla de 2,2,2- trifluoretanol (6,9 ml, 96 mmol) y carbonato de cesio (1,56 g, 4,8 mmol) se agitó durante 20 min, se agregó éster metilo del ácido 3- amino- 5- cloro- pirazina- 2- carboxílico (600 mg, 3,2 mmol, GB 1248146) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 42 h. Para completar la reacción la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h más. Se agregó NH_4Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc, Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano / acetato de etilo 3:7) para proporcionar a el compuesto del título como un sólido incoloro.
HPLC: Rt_{H4} = 0,83 min; ESIMS $[M + H]^+$ = 252,2; ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,66 (s, 1H), 7,60 (br s, 2H), 5,03 (q, 2H), 3,81 (s, 3H).

b) Ácido 3- amino- 5- (2,2,2- trifluoro- etoxi)- pirazina- 2- carboxílico

A una solución de éster metílico del ácido 3- amino- 5- (2,2,2- trifluoro- etoxi)- pirazina- 2- carboxílico (400 mg, 1,59 mmol) en 20 ml de THF se agregó 2,5 ml (2,5 mmol) de 1N hidróxido de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se agregaron HCl 1N (2,39 ml, 2,39 mmol) después de agitar durante 5 minutos se agregó tolueno y los solventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título junto con cloruro de sodio como un sólido de color blancuzco. La mezcla se utilizó para acoplar reacciones sin purificación adicional.
HPLC: Rt_{H4} = 0,71 min; ESIMS $[M + H]^+$ = 238,2; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,46 (s, 1H), 4,97 (q, 2H).

<u>Ácido- 4:</u> Ácido 3- amino- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico

a) Éster terc- butílico del ácido 5- Bromo- 3- nitro- piridina- 2- carboxílico

A una solución helada de ácido 5- bromo- 3- nitro- piridina- 2- carboxílico (4,84 g, 19,59 mmol, CAS 954240- 89- 2) en THF (59 ml) se agregó DMAP (239 mg, 1,96 mmol) y Boc_2O

(5,56 g, 25,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 º C durante 3 h. Después de enfriar a 0 º C se agregó bicarbonato de sodio acuoso parcialmente saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl acuoso parcialmente saturado, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano / acetato de etilo 3:2) para proporcionar el compuesto del título como sólido color beige palido. HPLC: Rt_{H5} = 1,17 min; ESIMS $[M + H]^+$ = 304,1; ^{1}H- RMN (600 MHz, DMSO- d_6): δ 9.11 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 1,53 (s, 9H) .

b) Éster terc- butílico del ácido 5- ciano- 3- nitro- piridina- 2- carboxílico

A una solución de éster terc- butílico del ácido 5- bromo- 3- nitro- piridina- 2- carboxílico (888 mg, 2,93 mmol) en DMF (8,8 ml) se agregó cianuro de zinc (206 mg, 1,76 mmol) y polvo de zinc (2 mg, 0.03 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno (3 veces) se agregó bis(tri- terc- butilfosfina)paladio(0) (150 mg, 0.293 mmol) y la mezcla se calentó a 80 ° C durante 4 h. Después de enfriar a 0 ° C se agregó agua y la mezcla extrajo con EtOAc, Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso parcialmente saturado, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 1:4) para proporcionar el compuesto del título como sólido beige.

HPLC: Rt_{H5} = 1,04 min; ESIMS $[M + H]^+$ = 248,0; ^{1}H- RMN (600 MHz, DMSO- d_6): δ 9,39 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 1,55 (s, 9H) .

c) Éster terc- butílico del ácido 3- amino- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico

A Una mezcla de éster terc- butílico del ácido 5- ciano- 3- nitro- piridina- 2- carboxílico (130 mg, 0,522 mmol) en agua (3 ml) se agregó ácido acético (0,149 ml, 2,61 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se agregó ditionito de sodio (454 mg, 2,61 mmol) y la agitación continuó durante 23 h. Se agregó ditionito de sodio adicional (182 mg, 1,043 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h más. La mezcla se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl acuoso saturado, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. El producto se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. HPLC: Rt_{H4} = 0,86 min; ESIMS $[M + H]^+$ = 220,2; ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.15 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 6.95 (H. s, 2H), 1,55 (s, 9H).

d) Ácido 3- amino- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico

A Una mezcla de éster terc- butílico del ácido 3- amino- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico (60 mg, 0,274 mmol) y 1,3- dimetoxibenceno (0,358 ml, 2,74 mmol) se agregó por goteo dentro de 10 min TFA (0,59 ml, 7,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h. Se agregó tolueno y los solventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. El producto se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. HPLC: Rt_{H4} = 0,38 min; ESIMS $[M + H]^+$ = 164,1; ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.05 (H. s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7.08 (br. s, 2H).

<u>Ácido- 5:</u> Ácido 3 - (di- terc- butoxicarbonil- amino)- 5- (3- fluoro- propoxi)- pirazina- 2- carboxílico

a) Éster 3- fluoro- propilo del ácido 3 - (di- terc- butoxicarbonil- amino)- 5- (3- fluoro- propoxi)- pirazina- 2- carboxílico

Una mezcla 1:1 aproximadamente de éster metílico del ácido 3- (di- terc- butoxicarbonil- amino)- 5- (3- fluoro- propoxi)- pirazina- 2- carboxílico y éster 3- fluoro- propilo del ácido 3 - (di- terc- butoxicarbonil- amino)- 5 - (3- fluoro- propoxi)- pirazina- 2- carboxílico se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ácido- 3 paso a).

A una solución helada de esta mezcla (245 mg, 0,89 mmol), DIPEA (1,31 ml, 7,48 mmol) y DMAP (13 mg, 0,11 mmol) en DCM (10 ml) se agregó una solución de Boc_2O (1,05 g, 4,81 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Después de la adición de agua la mezcla se extrajó (tres veces) con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,5 N acuoso saturado, cloruro de sodio, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano + 5% NEt_3 a ciclohexano + 0,5% NEt_3 / EtOAc + 0,5% NEF_3 3:7) para proporcionar el compuesto del título junto con éster metílico del ácido 3 - (di- terc- butoxicarbonil- amino) - 5 - (3- fluoro- propoxi)- pirazina- 2- carboxílico como un aceite viscoso de color amarillo. Esta mezcla se utilizó para el siguiente paso. HPLC: Rt_{H4} = 1,19 min; ESIMS $[M + H]^+$ = 476,3; (Me- Éster: HPLC: Rt_{H4} = 1,15 min; ESIMS $[M + H]^+$ = 430,3).

b) Ácido 3 - (Di- terc- butoxicarbonil- amino) - 5 - (3- fluoro- propoxi)- pirazina- 2- carboxílico

A una solución de éster 3- fluoro- propilo del ácido 3 - (di- terc- butoxicarbonil- amino)- 5- (3- fluoro- propoxi)- pirazina- 2- carboxílico y éster metílico del ácido 3- (di- terc-

butoxicarbonil- amino)- 5- (3- fluoro- propoxi)- pirazina- 2- carboxílico (395 mg, 0,92 mmol) en THF (10 ml) se agregó 0,5 N LiOH (2,02 ml, 1,01 mmol) y la mezcla se agitó durante 5,5 h. A la mezcla de reacción se agregó HCl 1N (0,92 ml, 0,92 mmol) después de agitar durante 5 min se agregó tolueno y los solventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título junto con cloruro de litio como un sólido de color amarillo claro. La mezcla se utilizó para acoplar reacciones sin purificación adicional.

HPLC: Rt_{H4} = 0,98 min; ESIMS [M- Boc + H] $^+$ = 316,2; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,26 (s, 1 H), 4,67 (t, 1H), 4,55 (t , 1 H), 4.41 (t, 2 H), 2,22 a 2,07 (m, 2 H), 1,32 (s, 18 H).

<u>Ácido- 6:</u> Ácido 3- amino- 5- (2- metoxi- etil)- 5H- pirrolo[2,3- b]pirazina- 2- carboxílico

a) Éster metílico del ácido 3- amino- 6- bromo- 5- (2- metoxi- etilamino)- pirazina- 2- carboxílico

A una mezcla de éster metílico del ácido 3- amino- 5 ,6- dicloro- pirazina- 2- carboxílico [CAS 1458- 180] y éster metílico del ácido 3- amino- 6- bromo- 5- cloro- pirazina- 2- carboxílico [CAS 14340- 25- 1] (799 mg, 3 mmol) en DMF se agregó 2- metoxi- etilamina (0,31 ml, 3,6 mmol) y NEt_3 (2,09 ml, 15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con tolueno (2x150 ml). Las capas orgánicas se lavaron con cloruro de sodio acuoso parcialmente saturado, se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 100:0 a 0:100%) para proporcionar el compuesto del título junto con éster metílico del ácido 3- amino- 6- cloro- 5- (2- metoxi- etilamino)- pirazina- 2- carboxílico (1:1 aproximadamente) como un sólido incoloro. Esta mezcla se utilizó para el siguiente paso.

HPLC: Rt_{H4} = 0,77 min; ESIMS [M + H] $^+$ = 305,1; (Cl- pirazina: HPLC: Rt_{H4} = 0,73 minutos; ESIMS [M + H] $^+$ = 261,1).

b) Éster metílico del ácido 3- amino- 5- (2- metoxi- etilamino)- 6- trimetilsilaniletinil- pirazina- 2- carboxílico

A una solución de etinil- trimetil- silano (1,05 g, 10,7 mmol), bis (trifenilfosfina) paladio(II)cloruro(150 mg, 0,214 mmol), cobre (I) yoduro (41 mg, 0,214 mmol) y NEt_3 (2,09 ml, 14,98 mmol) en THF (17 ml) se agregó bajo una atmósfera de argón una mezcla (1:1 aproximadamente) de éster metílico del ácido 3- amino- 6- bromo- 5- (2- metoxi- etilamino)- pirazina- 2- carboxílico y éster metílico del ácido 3- amino- 6- cloro- 5- (2- metoxi -

etilamino)- pirazina- 2- carboxílico (651 mg, 2,14 mmol) y la mezcla se calentó a 80 ° C durante 17 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Hy- Flo y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 60:40) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón.

HPLC: Rt_{H4} = 1,12 min; ESIMS $[M + H]^+$ = 323,3; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.46 (br, 2 H), 6,65 (t, 1H), 3,73 (s, 3 H), 3,59 a 3,45 (m, 4 H), 3,28 (s, 3H), 0,25 (s, 9 H).

c) Ácido 3- amino- 5- (2- metoxi- etil)- 5H- pirrolo [2,3- b] pirazina- 2- carboxílico

A una solución de éster metílico del ácido 3- amino- 5- (2- metoxi- etilamino)- 6- trimetilsilaniletinil- pirazina- 2- carboxílico (487 mg, 1,51 mmol) en THF (7,6 ml) se agregó una suspensión de KOtBu (356 mg, 3,17 mmol) en THF (7,6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A 0 ° C se agregó NH_4Cl sólido (848 mg) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la adición de una solución de NH_4Cl parcialmente saturada (15 ml) la mezcla se extrajo con EtOAc (2x 15 ml), se ajustó el pH de la fase acuosa a 4 mediante la adición de HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con DCM / EtOH 9:1 (2x100 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se filtró a través de un tapón de gel de sílice (DCM / EtOH 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un polvo de color marrón. Este material se utilizó para acoplar reacciones sin purificación adicional.

HPLC: Rt_{H4} = 0,53 min; ESIMS $[M + H]^+$ = 237,1; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 12.59 (br s, 1 H), 7,55 (d, 1H), 7,26 (s br , 2 H), 6.46 (d, 1H), 4,21 (t, 2 H), 3,66 (t, 2 H), 3.22 (s, 3H).

<u>Ácido- 7:</u> Ácido 3- amino- 5- (2,2- difluor- etil)- 5H- pirrolo[2,3- b] pirazina- 2- carboxílico

Éster metílico del ácido 3- amino- 5- (2,2- difluoro- etilamino)- 6- trimetilsilaniletinil- pirazina- 2- carboxílico fue preparado mediante procedimientos similares para el ácido- 6 (pasos a y b) aplicando 80 ° C en el paso a) en lugar de la temperatura ambiente.

a) Éster metílico del ácido 3- amino- 5- (2,2- difluoro- etil) - 6 H- pirrolo [2,3- b] pirazina- 2- carboxílico

A una solución de éster metílico del ácido 3- amino- 5- (2,2- difluoro- etilamino)- 6- trimetilsilaniletinil- pirazina- 2- carboxílico (624 mg, 1,9 mmol) en DMF (19 ml) se agregó

cobre (I) yoduro (181 mg, 0,95 mmol) y la mezcla se calentó a 120 º C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Hy- Flo, el residuo se lavó con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con agua, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 40:60) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. HPLC: Rt_{H4} = 0,67 min; ESIMS $[M + H]^+$ = 257,1; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,64 - 7,51 (m, 1 H), 7.27 (br s, 2 H), 6.56 (m, 1 H), 6.43 (t, 1H), 4,62 a 4,46 (m, 2 H), 3.86 (s, 3H).

b) Ácido 3- amino- 5- (2,2- difluor- etil)- 5H- pirrolo [2,3- b] pirazina- 2- carboxílico

A una solución de éster metílico del ácido 3- amino- 5- (2,2- difluoro- etil)- 6 H- pirrolo [2,3- b] pirazina- 2- carboxílico (192 mg, 0,749 mmol) en THF (3,8 ml) se agregó una solución de LiOH 1M (0,824 ml, 0,824 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. A 0 ° C se agregó HCl 1 M (0.749 ml) y la mezcla se diluyó con tolueno (7,5 ml). Los solventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título junto con LiCl como un polvo de color marrón. Este material fue utilizado para acoplar reacciones sin purificación adicional.
HPLC: Rt_{H4} = 0,57 min; ESIMS $[M + H]^+$ = 243,1; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 12.71 (br s, 1 H), 7,56 (d, 1H), 7,35 (s br , 2 H), 6,55 (d, 1H), 6,41 (t, 1H), 4,61 a 4,43 (m, 2 H).

<u>Amida 1:</u> Amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico

A una suspensión de color blanco del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico (84 mg, 0,518 mmol) en DCM (1,5 ml) se agregó cloruro de oxalilo (0,068 ml, 99 mg, 0,777 mmol) y una cantidad catalítica de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se agregó por goteo a una solución de NH_4OH acuoso al 25% (0,300 ml) a 0 ° C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, se agregaron H_2O y TBME, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con TBME. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar un polvo de color blanco que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. RT_{H4} = 0,47 min; ESIMS: 162 $[(M + H)^+]$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.68 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,80 (br s, 1H) , 5,57 (br s, 1H), 2,80 (s, 3H).

<u>Amida 2:</u> Amida del ácido 3- cloro- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico se preparó a partir del ácido 3- cloro- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico (CAS 1200497- 81- 9) en analogía al procedimiento descrito para la Amida 1.

Rt_{H4} = 0,45 min;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,01 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7,94 (br s, 1H).

<u>Amida 3:</u> Amida del ácido 3- Cloro- 5- difluorometoxi- piridina- 2- carboxílico se preparó a partir del ácido 3- cloro- 5- difluorometoxi- piridina- 2- carboxílico (CAS 1262860- 72- 9) en analogía con el procedimiento anterior. Rt_{H4} = 0,62 min; ESIMS: 223 [(M + H) $^+$];

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,49 (d, 1H), 8,08- 7,97 (m, 2H), 7,73 (br s, 1H), 7,45 (t, 1H).

<u>Hidroxiéster 1:</u> éster etílico del ácido 3- fluoro- 2- fluorometil- 2- hidroxi- propiónico

a) 3- fluoro- 2- fluorometil- 2- trimetilsilaniloxi- propionitrilo

A 1,3- difluoro- propano- 2- ona (8,5 g, 90 mmol) se agregó por goteó durante 30 min TMS-cianuro (8,97 g, 90 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Rendimiento = 17,4 g (100%).

^{1}H- RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,55 (d, 2H), 4,44 (d, 2H), 0,28 (s, 9H). ^{19}F- RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ - 226 (t).

b) Ácido 3- fluoro- 2- fluorometil- 2- hidroxi- propiónico

3- fluoro- 2- fluorometil- 2- trimetilsilaniloxi- propionitrilo (17,4 g, 90 mmol) se trató con HCl al 37% (300 ml) y se calentó a reflujo suave durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El sólido así obtenido se disolvió nuevamente en 300 ml de etanol y se concentró al vacío y se secó en alto vacío.

El sólido así obtenido (17 g) contiene una cantidad significante de cloruro de amonio y se utilizó sin purificación adicional.

^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,0- 7,3 (m, 4H), 5,6 - 6,5 (s, 1H), 4,43 - 4,58 (m, 4 H).

^{13}C- NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ 171 (t), 85 (d), 83 (d), 75 (t).

c) Éster etílico del ácido 3- fluoro- 2- fluorometil- 2- hidroxi- propiónico

Se disolvió ácido 3- fluoro- 2- fluorometil- 2- hidroxi- propiónico crudo (17 g) en etanol (400 ml) y se agregó H_2SO_4 (98%, 30 g). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La solución se trató cuidadosamente con 30 g de Na_2CO_3 sólido y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos

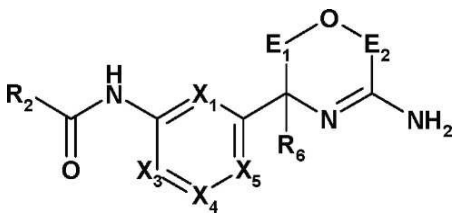
a temperatura ambiente. Se agregaron 400 ml de DCM y la mezcla se filtró. La solución se concentró (50 ° C, 150 mbar) y se purificó adicionalmente por destilación (82 ° C, 20 mbar) para proporcionar un líquido incoloro.

Rendimiento = 9,8 g (97%).

^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,43- 4,65 (m, 4 H), 4.30 (q, 2 H), 3,63- 3,88 (s, 1H), 1,30 (t, 3 H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I), ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I),

en la cual

cualquiera, entre

X_1 es CR_1 ó N;

X_3 es CR_3 ó N;

X_4 es CR_4 ó N;

X_5 es CR_5 ó N;

en donde al menos uno de X_1, X_3, X_4 y X_5 es N y no más de 2 entre X_1, X_3, X_4 y X_5 son N;

ó

X_1 es CR_1 ó N;

X_3 es CR_3, N ó S;

X_4 es un enlace;

X_5 es CR_5, N ó S;

en donde al menos uno de X_1, X_3 y X_5 es N ó S, no más de 2 entre X_1, X_3 y X_5 son N y no más de 1 entre X_3 y X_5 son S;

R_1 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxilo, halógeno- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio, halógeno- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquiltio, (C_{2-8})alquenilo, ó (C_{2-8})alquinilo;

R_2 es un grupo G_1 arilo, heteroarilo ó heterocíclico no aromático, tal grupo G_1 es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo, que consta de ciano, amino, amino- (C_{1-8})alquilo, N- (C_{1-4})alquil- amino-

(C_{1-8})alquilo, *N,N- di(C_{1-4})*alquil- amino- (C_{1-8})alquilo, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, hidroxilo, oxo, (C_{1-8})alcoxilo, halógeno- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio, halógeno- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo, (C_{3-8})cicloalquil- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquiltio, (C_{2-8})alquenilo, (C_{2-8})alquinilo, (C_{2-8})alquenoxilo, (C_{2-8})alquinoxilo y un grupo G_2 (C_{3-8})cicloalquilo, arilo, heteroarilo ó heterocíclico no aromático, tal grupo G_2 es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo, que consta de ciano, aminocarbonilo, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, hidroxilo, (C_{1-8})alcoxilo, halógeno- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio, halógeno- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquiltio, (C_{2-8})alquenilo y (C_{2-8})alquinilo;

R_3 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxilo; halógeno- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio, halógeno- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquiltio, (C_{2-8})alquenilo, ó (C_{2-8})alquinilo;

R_4 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxilo, halógeno- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio, halógeno- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquiltio, (C_{2-8})alquenilo, ó (C_{2-8})alquinilo;

R_5 es hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxilo, halógeno- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio, halógeno- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquiltio, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alcoxilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquiltio, (C_{2-8})alquenilo, ó (C_{2-8})alquinilo;

ó

R_4 y R_5, tomados juntos, son - C(H)=C(H)- C(H)=C(H)- ó un grupo (C_{1-8})alquileno, en cuyo grupo (C_{1-8})alquileno 1 ó 2 – miembros cíclicos de CH_2- son opcionalmente reemplazados por miembros heterocíclicos independientemente seleccionados a partir del grupo, que consta de - N(H)- , - N[(C_{1-8})alquil]- , - O- , -
S- , - S(=O)- ó - S(=O)2- ;

R_6 es (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, hidroxi- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo, mercapto- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo, amino- (C_{1-8})alquilo, *N*- (C_{1-4})alquil- amino- (C_{1-8})alquilo, *N,N*- di(C_{1-4})alquil- amino- (C_{1-8})alquilo, (C_{2-8})alquenilo, ó (C_{2-8})alquinilo;

ó

R_5 y R_6, tomados juntos, son un grupo (C_{1-4})alquileno, en cuyo grupo (C_{1-4})alquileno 1 miembro cíclico - CH2- es opcionalmente reemplazado por un miembro heterocíclico independientemente seleccionado a partir del grupo, que consta de - N(H)- , - N[(C_{1-4})alquilo]- , - O- , - S- , - S(=O)- ó - $S(=O)_2$- ;

E_1 es - $C(R_7)(R_8)$- , ó - $C(R_7)(R_8)$- $C(R_9)(R_{10})$- ;

E_2 es - $C(R_{11})(R_{12})$- , ó - $C(R_{11})(R_{12})$- $C(R_{13})(R_{14})$- ;

cualquiera, entre

cada uno de R_7 y R_8 es independientemente seleccionado a partir del grupo, que consta de hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquil y (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo;

ó

R_7 y R_8, tomados juntos, son oxo ó - CH_2- CH_2- ;

cualquiera, entre

cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente seleccionado a partir del grupo, que consta de hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo y (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo;

ó

R_9 y R_{10}, tomados juntos, son oxo ó - CH_2- CH_2- ;

cualquiera, entre

cada uno de R_{11} y R_{12} es independientemente seleccionado a partir del grupo, que consta de hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo y (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquilo;

ó

R_{11} y R_{12}, tomados juntos, son oxo ó - $CR_{15}R_{16}$- $CR_{17}R_{18}$-

en donde R_{15}, R_{16}, R_{17} y R_{18} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno y fluoro;

y

cualquiera, entre

cada uno de R_{13} y R_{14} es independientemente seleccionado a partir del grupo, que consta de hidrógeno, ciano, halógeno, (C_{1-8})alquilo, halógeno- (C_{1-8})alquilo, (C_{1-8})alcoxi- (C_{1-8})alquilo y (C_{1-8})alquiltio- (C_{1-8})alquil;

ó

R_{13} y R_{14}, tomados juntos, son oxo ó - CH_2- CH_2-.

2. Un compuesto según la Reivindicación 1, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es hidrógeno.

3. Un compuesto según la Reivindicación 1, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_2 es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros en cuya estructura 1, 2, 3, ó 4 miembros cíclicos son miembros heterocíclicos independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de un miembro cíclico de nitrógeno, un miembro cíclico de oxígeno y un miembro cíclico de azufre, tal grupo es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de ciano, amino, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, (C_{1-4})alquilo, halógeno- (C_{1-4})alquilo, hidroxilo, oxo, (C_{1-4})alcoxilo, halógeno- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alquiltio, halógeno- (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alcoxi- (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alcoxilo, (C_{1-4})alquiltio- (C_{1-4})alquiltio, (C_{2-4})alquenilo, (C_{2-4})alquinilo, (C_{2-4})alquenoxilo, y (C_{2-4})alquinoxilo.

4. Un compuesto según la Reivindicación 1, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 es hidrógeno.

5. Un compuesto según la Reivindicación 1, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

X_1 es CH ó N;

X_3 es CH ó N;

X_4 es CR_4 ó N;

X_5 es CR_5;

en donde uno y no más de uno de X_1, X_3 y X_4 es N;.

6. Un compuesto según la Reivindicación 1, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_4 es hidrógeno, ó halógeno; y R_5 es hidrógeno, ó halógeno.

7. Un compuesto según la Reivindicación 1, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_6 es (C_{1-3})alquilo, ó halógeno- (C_{1-3})alquilo.

8. Un compuesto según la Reivindicación 1, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde E_1 es - $C(R_7)(R_8)$- y

cualquiera, entre

cada uno de R_7 y R_8 es hidrógeno;

ó

R_7 y R_8, tomados juntos, son oxo.

9. Un compuesto según la Reivindicación 1, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde E_2 es - $C(R_{11})(R_{12})$- y

cualquiera, entre

cada uno de R_{11} y R_{12} es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de hidrógeno, (C_{1-3})alquilo y halógeno- (C_{1-3})alquilo;

ó

R_{11} y R_{12}, tomados juntos, son oxo.

10. Un compuesto según la Reivindicación 1, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual se selecciona a partir de the group que consta de:
[6- (5- amino- 3- metil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]- oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- bromo- piridina- 2- carboxílico;
[6- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- cloro- piridina- 2- carboxílico;
0.=[6- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- Bromo- piridina- 2- carboxílico;
[6- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- Ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico;
[6- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 4,6- dideutero- 5- cloro- 3- trideuterometil- piridina- 2- carboxílico; [6- (5- amino- 3,fluorometil- 3,6dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- tiocarbamoil- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluoro- metil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico;
[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- Ciano- piridina- 2- carboxílico;
[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico;
[4- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 4,6- dideutero- 5- cloro- 3- trideuterometil- piridina- 2- carboxílico;
[4- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- Cloro- piridina- 2- carboxílico;
[4- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico;
[5- (5- amino- 3- fluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 6- cloro- piridin- 3- il]- amida del ácido 5- bromo- piridina- 2- carboxílico;
[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- amino- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico;
[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- cloro- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico;
[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- cloro- 4,6- dideuterio- 3- trideuteriometil- piridina- 2- carboxílico; [6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- bromo- 3- cloro- piridina- 2- carboxílico;
[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- amino- 5- (2,2,2- trifluoro- etoxi)- pirazina- 2- carboxílico; [6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- cloro- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico;
[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido;
[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- amino- 5- (2,2,2- trifluoro- etoxi)- pirazina- 2- carboxílico;
[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- amino- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico;
[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 5- difluorometoxi- 3- metil- piridina- 2- carboxílico;

[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- cloro- 5- difluorometoxi- piridina- 2- carboxílico;
[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3,5- dicloro- piridina- 2- carboxílico;
[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 5- fluorometoxi- 3- metil- piridina- 2- carboxílico;
[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 5- metil- pirazina- 2- carboxílico;
[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- cloro- 5- trifluorometil- piridina- 2- carboxílico;
[4- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- cloro- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico;
[4- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- cloro- 5- difluorometoxi - piridina- 2- carboxílico;
[4- (5- amino- 6,6- bis- fluorometil- 3- metil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico;
[6- (5- amino- 3- difluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 5- Ciano- 3- metil- piridina- 2- carboxílico;
[6- (5- amino- 3- difluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4] oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]- amida del ácido 3- cloro- 5- ciano- piridina- 2- carboxílico;
[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- 5- dimetil- pirazina- 2- carboxílico;
[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- amino- 5- (3- fluoro- propoxi)- pirazina- 2- carboxílico;
[6- ((5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- amino- 5- (2- metoxi- etil)- 5H- pirrolo[2,3- b]pirazina- 2- carboxílico; y
[6- (5- amino- 3,6- dimetil- 6- trifluorometil- 3,6- dihidro- 2H- [1,4]oxazin- 3- il)- 5- fluoro- piridin- 2- il]amida del ácido 3- amino- 5- trifluorometil- pirazina- 2- carboxílico.

11. Un compuesto según la Reivindicación 1, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar como un medicamento.

12. Un compuesto según la Reivindicación 1, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en el tratamiento ó prevention de la enfermedad de Alzheimer ó el deterioro cognitivo leve.

13. Un compuesto según la Reivindicación 1, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en el tratamiento ó prevención de la resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, obesidad, hipertensión, ó complicaciones diabéticas.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la Reivindicación 1, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente farmacéutico activo en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15. El uso de un compuesto según la Reivindicación 1, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento ó prevención de la enfermedad de Alzheimer ó un deterioro cognitivo leve.

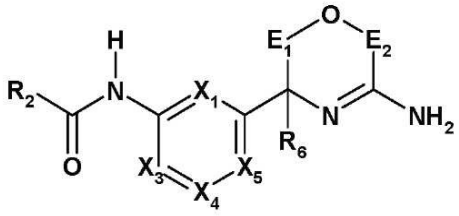
16. El uso de un compuesto según la Reivindicación 1, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento ó prevention de la resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, obesidad, hipertensión, ó complicaciones diabéticas.

17. Una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la Reivindicación 1, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda sustancia farmacológica, para administración simultánea o secuencial.

RESUMEN

Título: Derivados Heterocíclicos Novedosos y su Uso en el Tratamiento de Trastornos Neurológicos

La invención se refiere a compuestos heterocíclicos novedosos de la fórmula



(I),

en la cual todas las variables son como se defienen en la especificación, composiciones farmacéuticas de los mismos, combinaciones de los mismos, y su uso como medicamentos, particularmente para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer ó la diabetes mediante la inhibición de la BACE- 1 ó BACE- 2.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
54504-WO-PCT		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2012/050395	11/01/2012	13/01/2011
Applicant		
NOVARTIS 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.

[X] 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:
      [X] 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 43.6*bis*(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,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] 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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/050395

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D413/14 C07D487/04 A61K31/5377 A61P25/00
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 A61K A61P

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)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	EP 2 360 155 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 24 August 2011 (2011-08-24) cited in the application the whole document	1-17
X,P	WO 2011/154431 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; TRABANCO-SUAREZ ANDRES AVELINO [ES]; RO) 15 December 2011 (2011-12-15)	1-17

☐ 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	Date of mailing of the international search report
28 February 2012	06/03/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bosma, Peter

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/050395

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2360155 A1	24-08-2011	CN 102186841 A	14-09-2011
		EP 2360155 A1	24-08-2011
		US 2011237576 A1	29-09-2011
		WO 2010047372 A1	29-04-2010
WO 2011154431 A1	15-12-2011	NONE	