SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-037398- -00000-0000

Fecha: 2014-02-21 16:47:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 16

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: DERIVADOS DE 2-AMINO-4-(PIRIDIN-2-IL)-5,6-DIHIDRO-4H-1,3-OXAZINA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE BACE-1 Y/O BACE-2

SOLICITANTE: NOVARTIS AG.

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 20 de febrero de 2014

P2014/000025

OLARTEMO

OLARTE MOURE & ASOCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-037398- -00000-0000

Fecha: 2014-02-21 16:47:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2014/000025**

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/IB2012/054269 Fecha Agosto 23, 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/027188 Fecha Febrero 28, 2013

(6) **Título (54)** **DERIVADOS DE 2-AMINO-4-(PIRIDIN-2-IL)-5,6-DIHIDRO-4H-1,3-OXAZINA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE BACE-1 Y/O BACE-2**

Clasificación Internacional (51) C07D 413/14, A61K 31/5355, A61P 3/04, A61P 3/10, A61P 9/12, A61P 25/28

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Agosto 25, 2011	61/527,172
US	Junio 28, 2012	61/665,395

(9) **Comprobante de pago No.** 14- **Fecha** _____

(10) **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.
- [ ] 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

3

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0017564

Bogotá D.C., Febrero 13 de 2014 - 16:36:17

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	201225931	13/02/2014	7.139.250.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

==========

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2012/054269

Rainer Martin LUEOEND
Werk Klybeck,
Postfach,
CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Suiza

Rainer MACHAUER
Werk Klybeck,
Postfach,
CH-4002 Basel
Suiza
Ncionalidad: Alemana

Heinrich RUEEGER
Werk Klybeck,
Postfach,
CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Suiza

Siem Jacob VEENSTRA
Werk Klybeck,
Postfach
CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Holandes

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD	Recorrido:
2020	2014 02 21	4.

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

Radicador: | Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1			
2	14-37398	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:
El 00 Anexo Contiene un total de 8 Archivos 8 en formato pdf, los cuales Fueron procesados

Grisoldo

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-037398- -00000-0000

Fecha: 2014-02-21 16:47:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

6

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ 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)

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 ☐

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2014/000025**

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/IB2012/054269 Fecha Agosto 23, 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/027188 Fecha Febrero 28, 2013

6

Título (54) **DERIVADOS DE 2-AMINO-4-(PIRIDIN-2-IL)-5,6-DIHIDRO-4H-1,3-OXAZINA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE BACE-1 Y/O BACE-2**

Clasificación Internacional (51) C07D 413/14, A61K 31/5355, A61P 3/04, A61P 3/10, A61P 9/12, A61P 25/28

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Agosto 25, 2011	61/527,172
US	Junio 28, 2012	61/665,395

9

Comprobante de pago No. 14- **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.
- [ ] 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/IB2012/054269

Rainer Martin LUEOEND
Werk Klybeck,
Postfach,
CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Suiza

Rainer MACHAUER
Werk Klybeck,
Postfach,
CH-4002 Basel
Suiza
Ncionalidad: Alemana

Heinrich RUEEGER
Werk Klybeck,
Postfach,
CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Suiza

Siem Jacob VEENSTRA
Werk Klybeck,
Postfach
CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Holandes

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/IB2012/054269,

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

an assignment from:

Rainer Martin LUEOEND, Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, 4002 Basel, CH, citizen of Switzerland, dated 03.08.2012

Rainer MACHAUER, Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, 4002 Basel, CH, citizen of Germany, dated 07.08.2012

Heinrich RUEEGER, Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, 4002 Basel, CH, citizen of Switzerland, dated 08.08.2012

Siem Jacob VEENSTRA, Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, 4002 Basel, CH, citizen of Netherlands, dated 24.08.2012

to Novartis Pharma AG

and

an assignment from:

Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, a company organized under the laws of Switzerland, dated 24.08.2012

to Novartis AG

☐ 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
28 February 2013 (28.02.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/027188 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 413/14 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/5355 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2012/054269

(22) International Filing Date:
23 August 2012 (23.08.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/527,172 25 August 2011 (25.08.2011) US
61/665,395 28 June 2012 (28.06.2012) 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)*: **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). **VEENSTRA, Siem Jacob** [NL/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, BN, 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, 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).

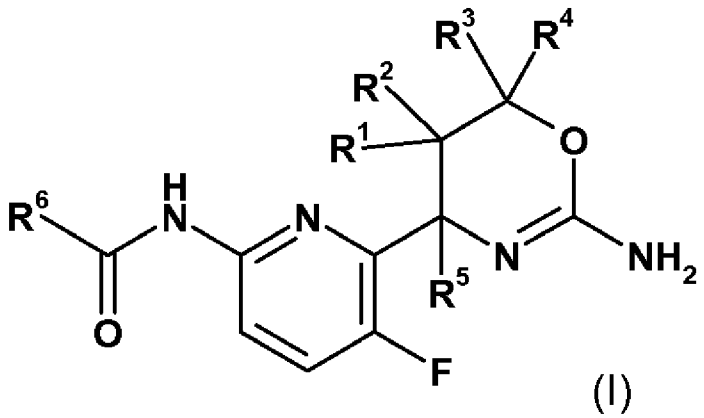
Declarations under Rule 4.17:

— *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: 2 -AMINO-4 - (PYRIDIN- 2 -YL) - 5, 6 -DIHYDRO-4H- 1, 3 -OXAZINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS BACE-1 AND/OR BACE - 2 INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel oxazine derivatives of formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, 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 2013/027188 A1

2-AMINO-4-(PYRIDIN-2-YL)-5,6-DIHYDRO-4H-1,3-OXAZINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS BACE-1 AND/OR BACE-2 INHIBITORS

Field of the Invention

The invention relates to novel oxazine 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 (an 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 reverse 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.

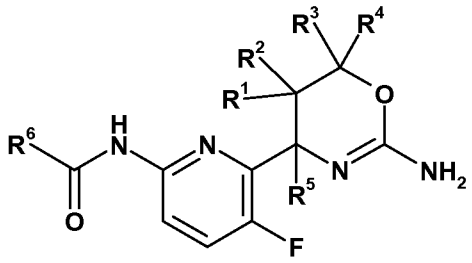
Taken together, these findings suggest that the inhibition of BACE-2 may be a favourable therapeutic strategy for the treatment and prevention of metabolic disorders related to decreased β cell mass and/or function, such as type 2 diabetes.

Oxazine derivatives having BACE-1 and/or BACE-2 activity are described in the literature, for example WO 2011/069934 A1. However, there is an ongoing requirement for further structurally diverse BACE inhibitors which may have improved properties in terms of their inhibitory activity, selectivity, solubility, metabolism, pharmacokinetics and/or safety profile. It may also be advantageous to identify compounds which show selective inhibitory activity for BACE-1 over BACE-2 or BACE-2 over BACE-1.

Summary of the Invention

The present invention therefore relates to novel oxazine 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), or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(I),

wherein

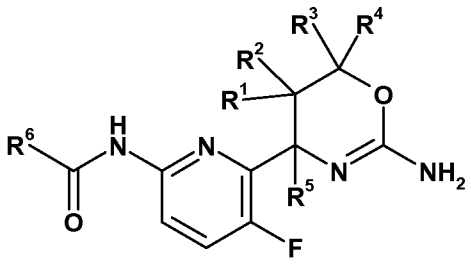
R^1 and R^2 are independently hydrogen or halogen;

R^3 and R^4 are independently hydrogen or C_{1-3}alkyl; or R^3 and R^4 taken together are cyclopropyl; or R^1 and R^4 are hydrogen and R^2 and R^3 taken together are -CH_2-O-CH_2-;

R^5 is C_{1-3}alkyl, halogen-C_{1-3}alkyl or C_{1-3}alkoxy-C_{1-3}alkyl; and

R^6 is phenyl or a 5- or 6-membered monocyclic heteroaryl comprising 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from N, O and S, and wherein said phenyl or heteroaryl is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from halogen, cyano, amino, hydroxy, C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkylthio, halogen-C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxy, 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}alkoxy-C_{2-4}alkenyl, C_{1-4}alkoxy-C_{2-4}alkynyl, hydroxy-C_{1-4}alkyl, hydroxy-C_{2-4}alkenyl and hydroxy-C_{2-4}alkynyl.

More particularly, in a second aspect the invention relates to a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(I),

wherein

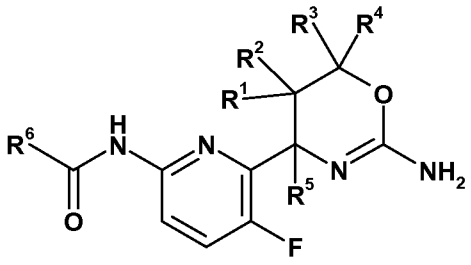
R^1 and R^2 are independently hydrogen or halogen;

R^3 and R^4 are independently hydrogen or C_{1-3}alkyl; or R^3 and R^4 taken together are cyclopropyl;

R^5 is C_{1-3}alkyl, halogen-C_{1-3}alkyl or C_{1-3}alkoxy-C_{1-3}alkyl; and

R^6 is phenyl or a 5- or 6-membered monocyclic heteroaryl comprising 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from N, O and S, and wherein said phenyl or heteroaryl is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from halogen, cyano, amino, hydroxy, C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkylthio, halogen-C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxy, 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}alkoxy-C_{2-4}alkenyl, C_{1-4}alkoxy-C_{2-4}alkynyl, hydroxy-C_{1-4}alkyl, hydroxy-C_{2-4}alkenyl and hydroxy-C_{2-4}alkynyl.

More particularly, in a third aspect the invention relates to a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(I),

wherein

R^1 and R^2 are independently hydrogen or halogen;

R^3 and R^4 are independently hydrogen or C_{1-3}alkyl; or R^3 and R^4 taken together are cyclopropyl;

R^5 is C_{1-3}alkyl, halogen-C_{1-3}alkyl or C_{1-3}alkoxy-C_{1-3}alkyl; and

R^6 is phenyl or a 5- or 6-membered monocyclic heteroaryl comprising 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from N, O and S, and wherein said phenyl or heteroaryl is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from halogen, cyano, amino,

hydroxy, C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkylthio, halogen-C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkoxy and C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkylthio.

Definitions

As used herein, the term "C_{1-4}alkyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical consisting solely of carbon and hydrogen atoms, containing no unsaturation, having from one to four carbon atoms, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond. Examples of C_{1-4}alkyl include methyl, *(R)*-methyl, ethyl, *n*-propyl, 1-methylethyl (*iso*-propyl) *n*-butyl and 1,1-dimethylethyl (*t*-butyl). The term "C_{1-3}alkyl" refers to alkyl radicals as defined herein having from one to three carbon atoms.

As used herein, the term "C_{2-4}alkenyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical group consisting solely of carbon and hydrogen atoms, containing at least one double bond, having from two to four carbon atoms, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond. Examples of C_{2-6}alkenyl include, ethenyl, prop-1-enyl and but-1-enyl.

As used herein, the term "C_{2-4}alkynyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical group consisting solely of carbon and hydrogen atoms, containing at least one triple bond, having from two to four carbon atoms, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond. Examples of C_{2-4}alkynyl include ethynyl, prop-1-ynyl and but-1-ynyl.

As used herein, the term "C_{1-4}alkoxy" refers to a radical of the formula -O-R_a where R_a is a C_{1-4}alkyl radical as defined above. Examples of C_{1-4}alkoxy include methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy and isobutoxy. The term "C_{1-3}alkoxy" is to be construed accordingly.

As used herein, the term "C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkyl " refers to a radical of the formula -R_a-O-R_a where each R_a is independently a C_{1-4}alkyl radical as defined above. The oxygen atom may be bonded to any carbon atom in either alkyl radical. Examples of C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkyl include methoxy-methyl, methoxy-ethyl, ethoxy-ethyl, 1-ethoxy-propyl and 2-methoxy-butyl. The term "C_{1-3}alkoxy-C_{1-3}alkyl" is to be construed accordingly.

As used herein, the term "C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkoxy " refers to a radical of the formula -O-R_a-O-R_a where each R_a is independently a C_{1-4}alkyl radical as defined above. The oxygen atoms may be bonded to any alkyl radical carbon atom. Examples of C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkoxy include methoxy-methoxy, methoxy-ethoxy, ethoxy-ethoxy, 1-ethoxy-propyoxy and 2-methoxy-butoxy.

As used herein, the term "C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkylthio" refers to a radical of the formula -S-R_a-O-R_a where each R_a is independently a C_{1-4}alkyl radical as defined above. The oxygen and sulfur atoms may be bonded to any alkyl radical carbon atom. Examples of C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkylthio include methoxy-methylthio, methoxy-ethylthio, ethoxy-ethylthio, 1-ethoxy-propylthio and 2-methoxy-butylthio.

As used herein, the term "C_{1-4}alkoxy-C_{2-4}alkenyl " refers to a radical of the formula –R_b-O-R_a where R_a is a C_{1-4}alkyl radical as defined above and R_b is a C_{2-4}alkenyl radical as defined above. The oxygen atom may be bonded to any carbon atom in the alkyl radical and any carbon atom in the alkenyl radical. Examples of C_{1-4}alkoxy-C_{2-4}alkenyl include methoxy-ethenyl, ethoxy-ethenyl, 3-methoxy-propenyl, 1-ethoxy-propenyl and 2-methoxy-butenyl.

As used herein, the term "C_{1-4}alkoxy-C_{2-4}alkynyl " refers to a radical of the formula –R_b-O-R_a where R_a is a C_{1-4}alkyl radical as defined above and R_b is a C_{2-4}alkynyl radical as defined above. The oxygen atom may be bonded to any carbon atom in the alkyl radical and any available carbon atom in the alkynyl radical. Examples of C_{1-4}alkoxy-C_{2-4}alkynyl include methoxy-ethynyl, ethoxy-ethynyl, 3-methoxy-propynyl, 1-ethoxy-propynyl and 2-methoxy-butynyl.

The term "halogen" refers to bromo, chloro, fluoro or iodo.

As used herein, the term "halogen-C_{1-4}alkyl" refers to a C_{1-4}alkyl radical, as defined above, substituted by one or more halo radicals, as defined above. Examples of halogen-C_{1-4}alkyl include trifluoromethyl, difluoromethyl, fluoromethyl, trichloromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 1-fluoromethyl-2-fluoroethyl, 3-bromo-2-fluoropropyl and 1-bromomethyl-2-bromoethyl. The term "halogen-C_{1-3}alkyl" is to be construed accordingly.

As used herein, the term "halogen-C_{1-4}alkylthio" refers to a radical of the formula -S-R_a where R_a is a halogen-C_{1-4}alkyl radical as defined above. Examples of halogen-C_{1-4}alkylthio include trifluoromethylthio, difluoromethylthio, fluoromethylthio, trichloromethylthio, 2,2,2-trifluoroethylthio, 1-fluoromethyl-2-fluoroethylthio, 3-bromo-2-fluoropropylthio and 1-bromomethyl-2-bromoethylthio.

As used herein, the term "halogen-C_{1-4}alkoxy" refers to a C_{1-4}alkoxy radical, as defined above, substituted by one or more halo radicals, as defined above. Examples of halogen-C_{1-4}alkoxy include trifluoromethoxy, difluoromethoxy, fluoromethoxy, trichloromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 1-fluoromethyl-2-fluoroethoxy, 3-bromo-2-fluoropropoxy and 1-bromomethyl-2-bromoethoxy.

As used herein, the term "heteroaryl" refers to a 5- or 6-membered aromatic monocyclic ring radical which comprises 1, 2, 3 or 4 heteroatoms individually selected from nitrogen, oxygen and sulfur. The heteroaryl radical may be bonded via a carbon atom or heteroatom. Examples of heteroaryl include furyl, pyrrolyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidyl and pyridyl.

As used herein, the term "hydroxyC_{1-4}alkyl" refers to a C_{1-4}alkyl radical as defined above, wherein one of the hydrogen atoms of the C_{1-4}alkyl radical is replaced by OH. Examples of hydroxyC_{1-4}alkyl include hydroxy-methyl, 2-hydroxy-ethyl, 2-hydroxy-propyl, 3-hydroxy-propyl and 2-hydroxy-butyl.

As used herein, the term "hydroxyC_{2-4}alkenyl" refers to a C_{2-4}alkenyl radical as defined above, wherein one of the hydrogen atoms of the C_{2-4}alkenyl radical is replaced by OH. Examples of hydroxyC_{1-4}alkenyl include 2-hydroxy-ethenyl, 2-hydroxy-propenyl, 3-hydroxy-propenyl and 2-hydroxy-butenyl.

As used herein, the term "hydroxyC_{2-4}alkynyl" refers to a C_{2-4}alkynyl radical as defined above, wherein one of the hydrogen atoms of the C_{2-4}alkynyl radical is replaced by OH. Examples of hydroxyC_{1-4}alkynyl include 2-hydroxy-ethynyl, 3-hydroxy-propynyl and 2-hydroxy-butynyl.

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.

The term "compounds of the present invention" (unless specifically identified otherwise) refers to compounds of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), compounds of the Examples, pharmaceutically acceptable salts of such compounds, and/or hydrates or solvates of such compounds, as well as, all stereoisomers (including diastereoisomers and enantiomers), tautomers and isotopically labeled compounds (including deuterium). The term “agents of the invention” is intended to have the same meaning as “compounds of the present invention”.

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 "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.

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

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 “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 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.

Detailed Description of the Invention

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

Embodiment 1: a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined above in the first aspect of the invention.

Embodiment 2: a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined above in the second aspect of the invention.

Embodiment 3: a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined above in the third aspect of the invention.

Embodiment 4: a compound according to any one of Embodiments 1 to 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 and R^2 are independently hydrogen or fluoro.

Embodiment 5: a compound according to any one of Embodiments 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 and R^2 are both fluoro.

Embodiment 6: a compound according to any one of Embodiments 1 to 5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^3 and R^4 are independently hydrogen or methyl.

Embodiment 7: a compound according to any one of Embodiments 1 to 6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^3 and R^4 are both hydrogen.

Embodiment 8: a compound according to any one of Embodiments 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^5 is methyl, fluoromethyl, difluoromethyl, methoxymethyl, methoxyethyl, ethoxymethyl or ethoxyethyl.

Embodiment 9: a compound according to any one of Embodiments 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^5 is methyl.

Embodiment 10: a compound according to any one of Embodiments 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^6 is phenyl or a 5- or 6-membered monocyclic heteroaryl comprising 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from N, O and S, and wherein said phenyl or heteroaryl is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from halogen, cyano, amino, hydroxy, C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkylthio, halogen-C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkoxy and C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkylthio.

Embodiment 11: a compound according to any one of Embodiments 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^6 is a 6-membered monocyclic heteroaryl comprising 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from N, O and S, and wherein said phenyl or heteroaryl is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from halogen, cyano, amino, hydroxy, C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkylthio, halogen-C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkoxy and C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkylthio.

Embodiment 12: a compound according to any one of Embodiments 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^6 is a pyridyl or pyrazinyl group which is optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from halogen, cyano, amino, hydroxy, C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkylthio, halogen-C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkoxy and C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkylthio.

Embodiment 13: a compound according to any one of Embodiments 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^6 is a pyridyl or pyrazinyl group which is optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from halogen, cyano, amino, hydroxy, C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkylthio, halogen-C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxy, 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}alkoxy-C_{2-4}alkenyl, C_{1-4}alkoxy-C_{2-4}alkynyl, hydroxy-C_{1-4}alkyl, hydroxy-C_{2-4}alkenyl and hydroxy-C_{2-4}alkynyl.

Embodiment 14: a compound according to any one of Embodiments 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^6 is a pyridin-2-yl group or a 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 halogen, cyano, amino, hydroxy, C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkylthio, halogen-C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxy, 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}alkoxy-C_{2-4}alkenyl, C_{1-4}alkoxy-C_{2-4}alkynyl, hydroxy-C_{1-4}alkyl, hydroxy-C_{2-4}alkenyl and hydroxy-C_{2-4}alkynyl.

Embodiment 15: a compound according to any one of Embodiments 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^6 is a pyridin-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 group relative to the amide linker and wherein the substituents are independently selected from halogen, cyano, amino, hydroxy, C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkylthio, halogen-C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkoxy and C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkylthio.

Embodiment 16: a compound according to any one of Embodiments 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^6 is a pyridin-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 group relative to the amide linker and wherein the substituents are independently selected from halogen, cyano, amino, hydroxy, methyl, trifluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy, 3-fluoro-propoxy, fluoromethoxy, 3-methoxy-propynyl, 2-methoxy-ethoxy and 3-hydroxy-propynyl.

Embodiment 17: a compound according to any one of Embodiments 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^6 is a pyridin-2-yl group which is substituted by 2 substituents and wherein one of the substituents is located at the *para* position and one of

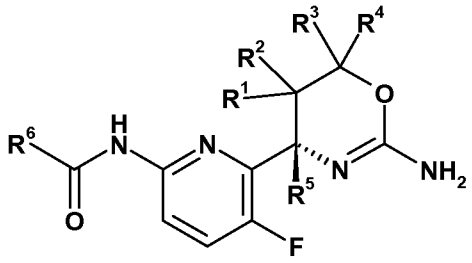
the substituents is located at the *ortho* position of the pyridin-2-yl group relative to the amide linker and wherein the substituents are independently selected from halogen, cyano, amino, hydroxy, methyl, trifluoromethyl, methoxy and trifluoromethoxy.

Embodiment 18: a compound according to any one of Embodiments 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^6 is a 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 pyrazin-2-yl group relative to the amide linker and wherein the substituents are independently selected from halogen, cyano, amino, hydroxy, methyl, trifluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy, 3-fluoro-propoxy, fluoromethoxy, 3-methoxy-propynyl, 2-methoxy-ethoxy and 3-hydroxy-propynyl.

Embodiment 19: a compound according to any one of Embodiments 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^6 is 5-cyano-3-methyl-pyridin-2-yl.

Embodiment 20: a compound according to any one of Embodiments 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^6 is 3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl.

Embodiment 21: a compound according to Embodiment 3 of formula (Ia), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,



(Ia),

wherein

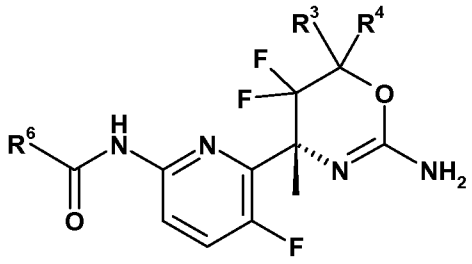
R^1 and R^2 are independently hydrogen or halogen;

R^3 and R^4 are independently hydrogen or C_{1-3}alkyl; or R^3 and R^4 taken together are cyclopropyl;

R^5 is C_{1-3}alkyl, halogen-C_{1-3}alkyl or C_{1-3}alkoxy-C_{1-3}alkyl; and

R^6 is phenyl or a 5- or 6-membered monocyclic heteroaryl comprising 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from N, O and S, and wherein said phenyl or heteroaryl is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from halogen, cyano, amino, hydroxy, C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkylthio, halogen-C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkoxy and C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkylthio.

Embodiment 22: a compound according to Embodiment 3 of formula (Ib), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,



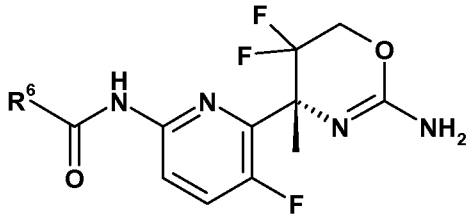
(Ib),

wherein

R^3 and R^4 are independently hydrogen or methyl; and

R^6 is a 6-membered monocyclic heteroaryl comprising 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from N, O and S, and wherein said phenyl or heteroaryl is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected halogen, cyano, amino, hydroxy, C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkylthio, halogen-C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkoxy and C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkylthio.

Embodiment 23: a compound according to Embodiment 3 of formula (Ic), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

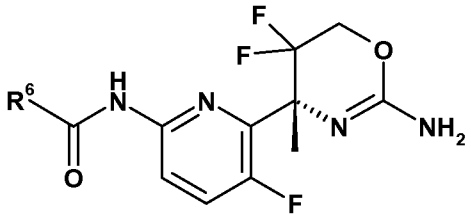


(Ic),

wherein

R^6 is a pyridin-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 group relative to the amide linker and wherein the substituents are independently selected from halogen, cyano, amino, hydroxy, methyl, trifluoromethyl, methoxy and trifluoromethoxy.

Embodiment 24: a compound according to Embodiment 3 of formula (Ic), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,



(Ic),

wherein

R^6 is a 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 pyrazin-2-yl group relative to the amide linker and wherein the substituents are independently selected from halogen, cyano, amino, hydroxy, methyl, trifluoromethyl, methoxy and trifluoromethoxy.

Embodiment 25: a compound according to Embodiment 2, which is selected from:

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

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

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

5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid {6-[2-amino-5,5-difluoro-4-(2-methoxy-ethyl)-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl]-5-fluoro-pyridin-2-yl}-amide;

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

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

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

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

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

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

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

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

3-Amino-5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

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

3-Amino-5-(2-methoxy-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

3-Amino-5-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

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

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

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

3-Chloro-5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)pyridine-2-carboxylic acid [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

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

3-Amino-5-(2-chloro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

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

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

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

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

3-Amino-5-(penta-deutero-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

3-Amino-5-(2-methoxy-ethyl)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

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

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

3-Chloro-5-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

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

3-Amino-6-chloro-5-(1,1-difluoro-ethyl)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

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

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

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

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Embodiment 26: a compound according to Embodiment 2, which is selected from:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3-Amino-5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

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

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

3-Amino-5-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

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

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

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

3-Chloro-5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

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

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

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

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

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

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

3-Amino-5-(penta-deutero-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

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

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

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

3-Chloro-5-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

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

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

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

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

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

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

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 racemic mixture. All of such pure optical isomers and all of their mixtures, including the racemic mixtures, are part of the present invention unless the context dictates otherwise (for example in an embodiment of the invention clearly specifying a single enantiomer).

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. The term "chiral" refers to molecules which have the property of non-superimposability on their mirror image partner, while the term "achiral" refers to molecules which are superimposable on their mirror image partner. Therefore, unless the context dictates otherwise (for example in an embodiment of the invention clearly specifying a single enantiomer) 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 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*)-.

Depending on the choice of the starting materials and procedures, the compounds can be present in the form of one of the possible isomers or as mixtures thereof, for example as pure optical isomers, or as isomer mixtures, such as racemates and diastereoisomer mixtures, depending on the number of asymmetric carbon atoms. The present invention is meant to include all such possible isomers, including racemic mixtures, diasteriomeric mixtures and optically pure forms. 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.

In one embodiment of the invention, there is provided a compound of the Examples having one chiral center as an isolated stereoisomer in the R configuration.

In one embodiment of the invention, there is provided a compound of the Examples having one chiral center as an isolated stereoisomer in the S configuration.

In one embodiment of the invention, there is provided a compound of the Examples having one chiral center as a racemic mixture.

It is also possible that the intermediates and compounds of the present invention may exist in different tautomeric forms, and all such forms are embraced within the scope of the invention. The term "tautomer" or "tautomeric form" refers to structural isomers of different energies which are interconvertible via a low energy barrier. For example, proton tautomers (also known as prototropic tautomers) include interconversions via migration of a proton, such as keto-enol and imine-enamine isomerizations. A specific example of a proton tautomer is the imidazole moiety where the proton may migrate between the two ring nitrogens. Valence tautomers include interconversions by reorganization of some of the bonding electrons.

Any resulting mixtures of isomers can be separated on the basis of the physicochemical differences of the constituents, into the pure or substantially pure geometric or optical isomers, diastereomers, racemates, for example, by chromatography and/or fractional crystallization.

Any resulting racemates of final products or intermediates can be resolved into the optical antipodes by known methods, *e.g.*, by separation of the diastereomeric salts thereof, obtained with an optically active acid or base, and liberating the optically active acidic or basic compound. In particular, a basic moiety may thus be employed to resolve the compounds of the present invention into their optical antipodes, *e.g.*, by fractional crystallization of a salt formed with an optically active acid, *e.g.*, tartaric acid, dibenzoyl tartaric acid, diacetyl tartaric acid, di-*O,O'*-*p*-toluoyl tartaric acid, mandelic acid, malic acid or camphor-10-sulfonic acid. Racemic products can also be resolved by chiral chromatography, *e.g.*, high pressure liquid chromatography (HPLC) using a chiral adsorbent.

As used herein, the terms “salt” or “salts” refers to an acid addition salt of a compound of the invention. “Salts” include in particular “pharmaceutical 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. The compounds of the present invention may be capable of forming acid salts by virtue of the presence of amino groups or groups similar thereto.

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

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, camphorsulfonate, 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, phosphoric acid, and the like.

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, sulfosalicylic acid, and the like. Pharmaceutically acceptable base addition salts can be formed with inorganic and organic bases.

The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be synthesized from an acidic moiety, by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared 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).

Furthermore, the compounds of the present invention, including their salts, may 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.

Compounds of the invention, i.e. compounds of formula (I) 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) by known co-crystal forming procedures. Such procedures include grinding, heating, co-subliming, co-melting, or contacting in solution compounds of formula (I) 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).

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

Any formula given herein is also intended to represent unlabeled forms as well as isotopically labeled forms of the compounds. Isotopically labeled compounds have structures depicted by the formulas given herein except that one or more atoms are replaced by an atom having a selected atomic mass or mass number. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I respectively. The invention includes various isotopically labeled compounds as defined herein, for example those into which radioactive isotopes, such as ^{3}H and ^{14}C, or those into which non-radioactive isotopes, such as ^{2}H and ^{13}C are present. Such isotopically labelled compounds are useful in metabolic studies (with ^{14}C), reaction kinetic studies (with, for example ^{2}H or ^{3}H), detection or imaging techniques, such as positron emission tomography (PET) or single-photon emission computed tomography (SPECT) including drug or substrate tissue distribution assays, or in radioactive treatment of patients. In particular, an ^{18}F or labeled compound may be particularly desirable for PET or SPECT studies. Isotopically-labeled compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagents in place of the non-labeled reagent previously employed.

Further, substitution with heavier isotopes, particularly deuterium (i.e., ^{2}H or D) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements or an improvement in therapeutic index. It is understood that deuterium in this context is regarded as a substituent of a compound of the formula (I). The concentration of such a heavier isotope, specifically deuterium, may be defined by the isotopic enrichment factor. The term "isotopic enrichment factor" as used herein means the ratio between the isotopic abundance and the natural abundance of a specified isotope. If a substituent in a compound of this invention is denoted deuterium, such compound has an isotopic enrichment factor for each designated deuterium atom of at least 3500 (52.5% deuterium incorporation at each designated deuterium atom), at least 4000 (60% deuterium

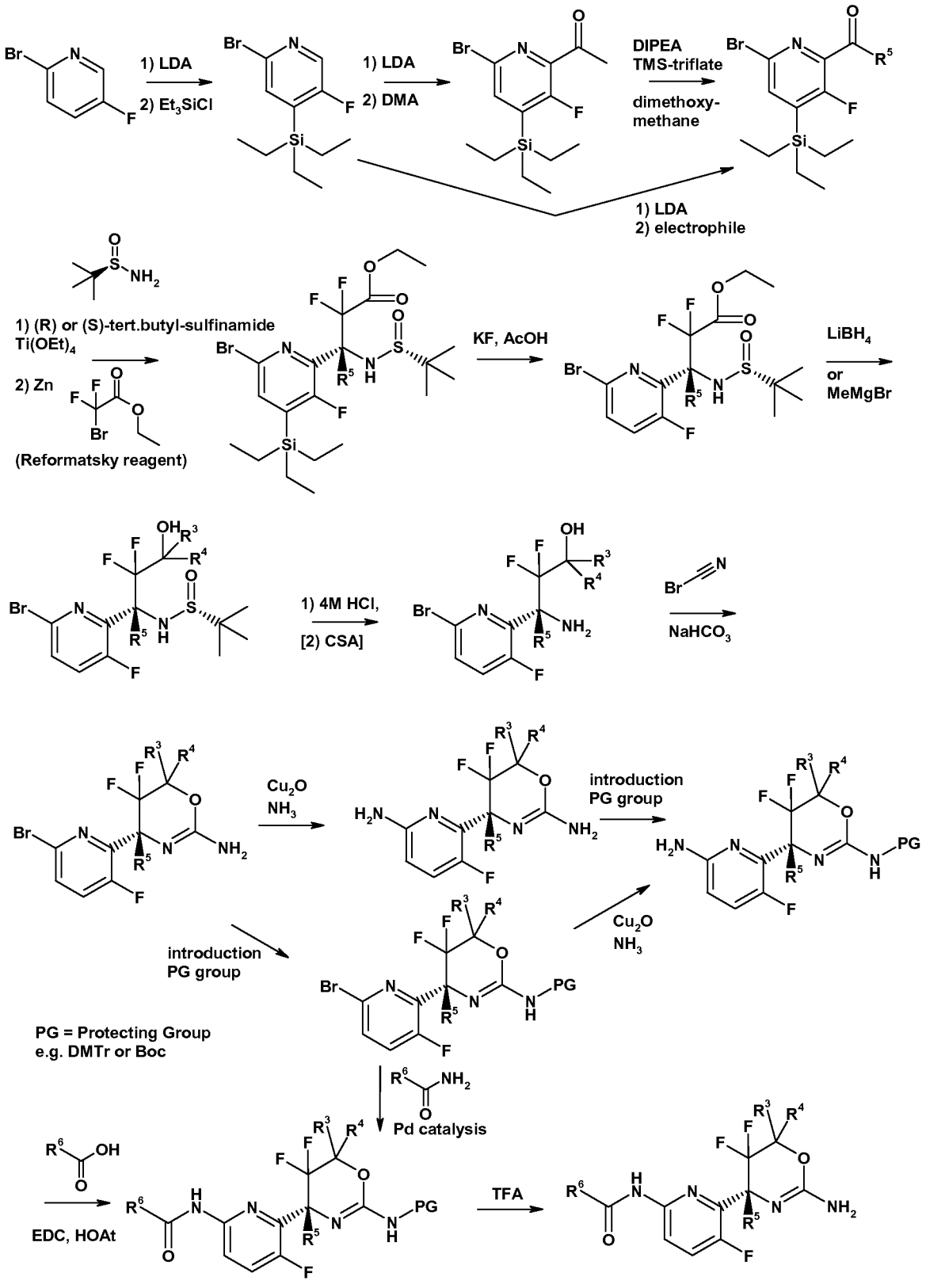
incorporation), at least 4500 (67.5% deuterium incorporation), at least 5000 (75% deuterium incorporation), at least 5500 (82.5% deuterium incorporation), at least 6000 (90% deuterium incorporation), at least 6333.3 (95% deuterium incorporation), at least 6466.7 (97% deuterium incorporation), at least 6600 (99% deuterium incorporation), or at least 6633.3 (99.5% deuterium incorporation).

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.

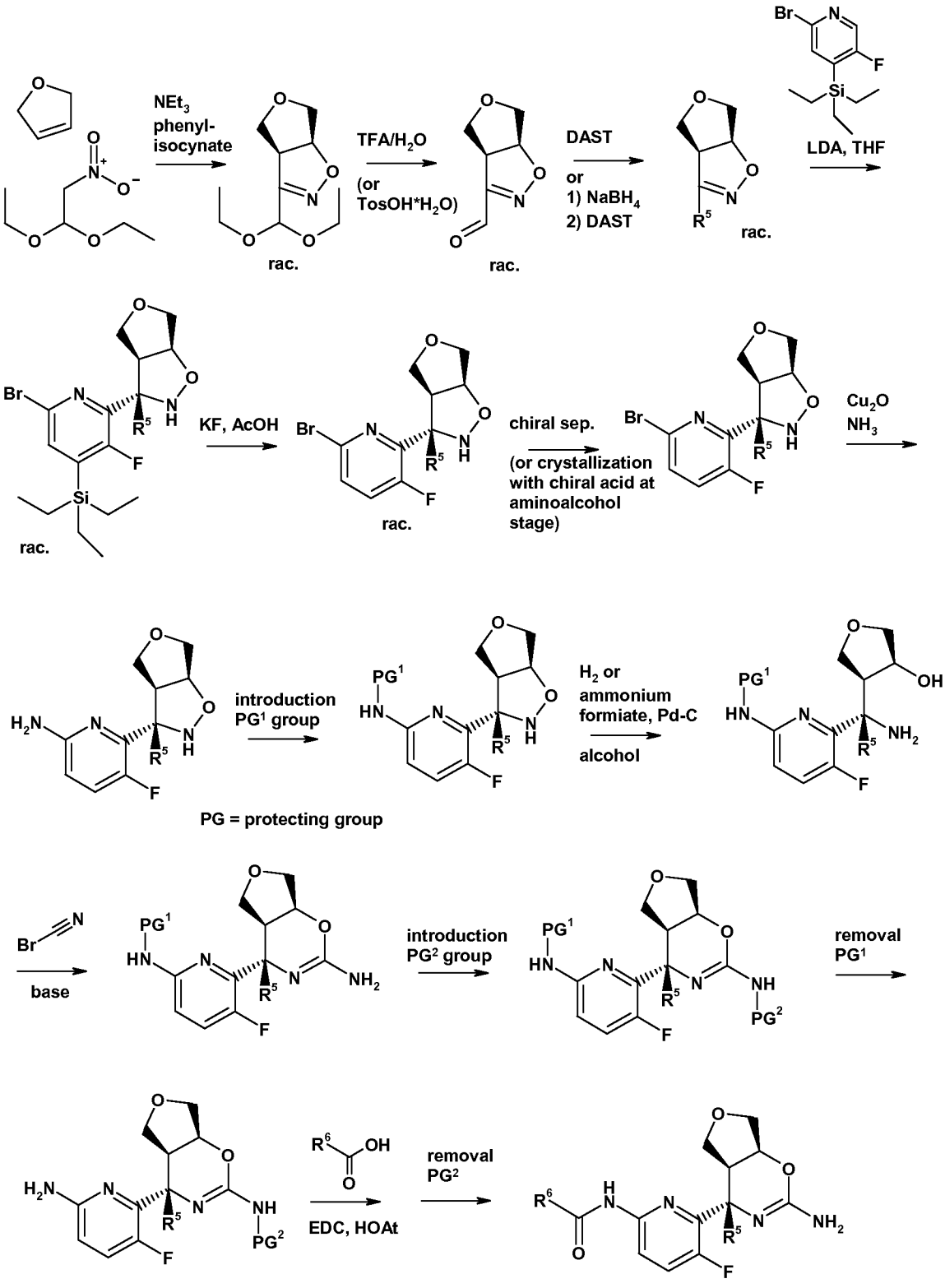
Compounds of the present invention may be synthesized by synthetic routes that include processes analogous to those well-known in the chemical arts, particularly in light of the description contained herein. The starting materials are generally available from commercial sources such as Sigma-Aldrich or are readily prepared using methods well known to those skilled in the art (e.g., prepared by methods generally described in Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), or Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, including supplements (also available via the Beilstein online database)).

For illustrative purposes, reaction schemes 1 and 2 depicted below provide potential routes for synthesizing the compounds of the present invention as well as key intermediates. For a more detailed description of the individual reaction steps, see the Examples section below. Those skilled in the art will appreciate that other synthetic routes may be used to synthesize the inventive compounds. Although specific starting materials and reagents are depicted in the schemes and discussed below, other starting materials and reagents can be easily substituted to provide a variety of derivatives and/or reaction conditions. In addition, many of the compounds prepared by the methods described below can be further modified in light of this disclosure using conventional chemistry well known to those skilled in the art.

Scheme 1

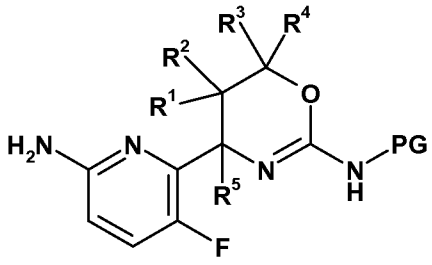

1) LDA
2) Et3SiCl
1) LDA
2) DMA
DIPEA
TMS-triflate
dimethoxy-
methane
1) LDA
2) electrophile
1) (R) or (S)-tert.butyl-sulfinamide
Ti(OEt)4
2) Zn
(Reformatsky reagent)
KF, AcOH
LiBH4
or
MeMgBr
1) 4M HCl,
[2) CSA]
NaHCO3
Cu2O
NH3
introduction
PG group
PG = Protecting Group
e.g. DMTr or Boc
Pd catalysis
EDC, HOAt
TFA

Scheme 2


NEt3
phenyl-isocynate
rac.
TFA/H2O
(or TosOH*H2O)
rac.
DAST
or
1) NaBH4
2) DAST
rac.
LDA, THF
KF, AcOH
rac.
chiral sep.
(or crystallization with chiral acid at aminoalcohol stage)
Cu2O
NH3
introduction PG1 group
H2 or ammonium formiate, Pd-C
alcohol
PG = protecting group
base
introduction PG2 group
removal PG1
EDC, HOAt
removal PG2

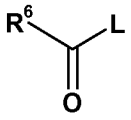
In a further aspect, the invention relates to a process for the preparation of a compound of the formula (I), in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, comprising

a) the reaction of a compound of the formula



(II),

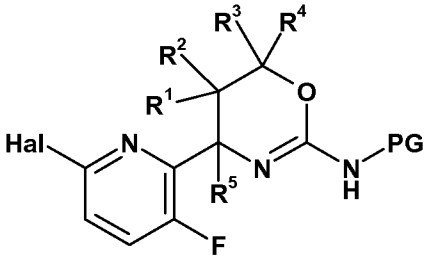
in free form or in salt form, in which R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined for the formula I and PG is a protecting group, for example *N-tert*-butoxycarbonyl, with a compound of the formula



(III),

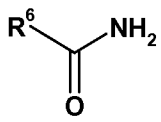
in free form or in salt form, in which R^6 is as defined for the formula I and L is a leaving group, for example a hydroxyl group,

b) the reaction of a compound of the formula



(IIa),

in free form or in salt form, in which R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined for the formula I, Hal is halogen, for example bromine, and PG is a protecting group, for example *N-tert*-butoxycarbonyl, with a compound of the formula



(IIIa),

in free form or in salt form, in which R^6 is as defined for the formula I,

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

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

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

The above reactions can be effected according to conventional methods. For example, the reaction 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, and optionally 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.

The reaction described in step (b) may be carried out:

(i) in the presence of a suitable catalyst, for example tris(dibenzylidene-acetone) di palladium, a suitable ligand, for example Xantphos, a suitable base, for example cesium carbonate, a suitable solvent, for example dioxane, and at a suitable temperature, for example 10 to 100°C, more suitably 30 to 85°C; or

(ii) in the presence of a suitable catalyst, for example copper iodide, a suitable ligand, for example rac-trans-N,N'-dimethylcyclohexane-1,2-diamine, a suitable base, for example potassium carbonate, a suitable solvent, for example dioxane, and at a suitable temperature, for example reflux temperature.

The starting materials of the formulae II, IIa, III and IIIa 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.

The further optional reduction, oxidation or other functionalisation of compounds of formula (I) may be carried out according to methods well know to those skilled in the art.

Within the scope of this text, only a readily removable group that is not a constituent of the particular desired end product of the compounds of the present invention is designated a "protecting group", unless the context indicates otherwise. The protection of functional groups by such protecting groups, the protecting groups themselves, and their cleavage reactions are described for example in standard reference works, such as J. F. W. McOmie, "Protective

Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, and in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982. A characteristic of protecting groups is that they can be removed readily (i.e. without the occurrence of undesired secondary reactions) for example by solvolysis, reduction, photolysis or alternatively under physiological conditions (*e.g.* by enzymatic cleavage).

Salts of compounds of the present invention having at least one salt-forming group may be prepared in a manner known to those skilled in the art. For example, acid addition salts of compounds of the present invention are obtained in customary manner, *e.g.* by treating the compounds with an acid or a suitable anion exchange reagent.

Salts can be converted into the free compounds in accordance with methods known to those skilled in the art. Acid addition salts can be converted, for example, by treatment with a suitable basic agent.

For those compounds containing an asymmetric carbon atom, the compounds exist in individual optically active isomeric forms or as mixtures thereof, e.g. as racemic or diastereomeric mixtures. Diastereomeric mixtures can be separated into their individual diastereoisomers on the basis of their physical chemical differences by methods well known to those skilled in the art, such as by chromatography and/or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by converting the enantiomeric mixture into a diastereomeric mixture by reaction with an appropriate optically active compound (e.g., chiral auxiliary such as a chiral alcohol or Mosher's acid chloride), separating the diastereoisomers and converting (e.g., hydrolyzing) the individual diastereoisomers to the corresponding pure enantiomers. Enantiomers can also be separated by use of a commercially available chiral HPLC column.

The invention further includes any variant of the present processes, in which the reaction components are used in the form of their salts or optically pure material. Compounds of the invention and intermediates can also be converted into each other according to methods generally known to those skilled in the art.

Compounds of the formula (I), in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, hereinafter often referred to as "agents of the invention", exhibit valuable pharmacological properties, when tested *in vitro*, 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 the 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 1 nM concentrations is incubated with the test compound at various concentrations for 1 hour at room temperature in 100 mM acetate buffer, pH 4.5, containing 0.1 % CHAPS. Activity was measured using a final concentration of 3 µM of the fluorescence-quenched substrate Q-C(HSO_3)-Ile-Asp-Leu-Ala-Val-Leu-Asp-HN-CH_2-CH_2-Mca, where Q = 2-nitro-5-amino benzoic acid and Mca = 7-methoxy-4-coumarinyl acetic acid. Catalytic turnover was monitored in a Spectramax Gemini fluorescence plate reader (Molecular Devices) in black 96-well microplates using excitation/emission wavelength of 325 nm and 400 nm, respectively. Fluorescence increase was followed for 15 min, in 1 minute's intervals. The fluorescence/time slopes were calculated from duplicate wells and from wells without inhibitor and the IC_{50} values were calculated using a logistic 4-parameter model.

Test 2: Inhibition of human BACE-2

Recombinant BACE-2 (extracellular domain, expressed in baculovirus and purified using standard methods) at 0.1 to 1 nM concentrations is incubated with the test compound at various concentrations for 1 hour at room temperature in 100 mM acetate buffer, pH 4.5, containing 0.1 % CHAPS. Activity was measured using a final concentration of 3 µM of the fluorescence-quenched substrate Q-C(HSO_3)-Ile-Asp-Leu-Ala-Val-Leu-Asp-HN-CH_2-CH_2-Mca, where Q = 2-nitro-5-amino benzoic acid and Mca = 7-methoxy-4-coumarinyl acetic acid. Catalytic turnover was monitored in a Spectramax Gemini fluorescence plate reader (Molecular Devices) in black 96-well microplates using excitation/emission wavelength of 325 nm and 400 nm, respectively.

Fluorescence increase was followed for 15 min, in 1 minute's intervals. The fluorescence/time slopes were calculated from duplicate wells and from wells without inhibitor and the IC_{50} values were calculated using a logistic 4-parameter model.

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.

The compounds of the Examples showed the IC_{50} values presented in Table 1 below when tested in Tests 1, 2 and 4. NT = Not Tested

Table 1

Example No.	Test 1 BACE-1 IC_{50} [µM]	Test 2 BACE-2 IC_{50} [µM]	Test 4 Amyloid-β1-40 release IC_{50} [µM]
1	0.012	0.066	0.007
2	0.012	0.071	0.008
3	0.029	0.14	0.007
4	0.1	0.58	0.049
5	>10	>10	>10
6	0.65	6.6	0.38
7	0.035	0.29	0.027
8	0.16	1.4	0.14
9	0.018	0.004	0.012
10	0.59	3.8	0.6
11	0.83	2.9	0.44
12	1.2	>10	0.31
13	0.27	0.093	0.082
14	NT	NT	0.54
15	0.11	0.73	0.030
16	0.12	8.9	NT
17	0.24	8.2	0.062
18	0.33	0.12	0.088
19	0.06	0.048	0.045
20	0.36	0.095	0.088
21	0.083	0.84	0.081
22	0.19	0.58	0.06
23	8.7	>10	2.9
24	0.24	4.5	0.25
25	0.57	>10	0.48
26	0.11	0.027	0.057
27	0.29	0.42	0.45

Example No.	Test 1 BACE-1 IC_{50} [µM]	Test 2 BACE-2 IC_{50} [µM]	Test 4 Amyloid-β1-40 release IC_{50} [µM]
28	1.9	10	0.84
29	0.15	5.6	0.07
30	0.019	0.007	0.013
31	0.54	0.49	0.18
32	0.06	0.93	0.019
33	0.14	0.26	0.066
34	>10	>10	6.5
35	0.054	0.26	0.014
36	NT	NT	0.058
37	0.064	>10	0.31

Test 5: *In vivo* inhibitory activity of Example compounds

Male Sprague-Dawley rats, 220-280 g weight, (Charles River, France) were dosed by oral gavage with vehicle alone (0.1% Tween80, 0.5% methylcellulose in water) or with compound suspended in vehicle at a dose of 10 micromoles compound per kilogram body weight, 4 hours prior to sacrifice.The 4 hour timepoint was selected in order to compare the activity of compounds that have sufficient pharmacokinetic and biodistribution properties to reduce total brain Abeta within approximately three half-lives of the rat brain Abeta40 peptide.

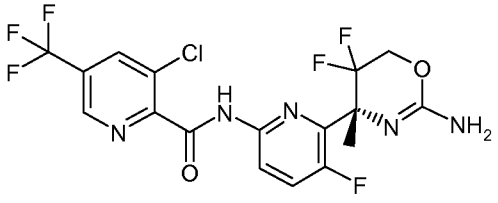
Immediately prior to sacrifice, anaesthetized rat (spontaneous inhalation, 2 - 5% Isoflurane and air) were fixed in a stereotaxic apparatus on a raised platform, with anesthesia maintained though a nose cone. The angle of the head was tilted downward, perpendicular to the body, and a hypodermic needle lowered through the skin behind the occipital ridge, into the Cisterna magna. Cerebrospinal fluid (CSF) was withdrawn (~50-100 µL), dispensed into tubes (protein Lo-bind Eppendorf tubes for Abeta40 analysis, normal Eppendorph tubes for compound analysis), frozen on dry ice and stored at -80°C until analysis. Rats were then immediately decapitated under anesthesia, trunk blood collected for analysis of compound levels and the brain retrieved. One half-forebrain was dissected by removing the cerebellum and olfactory bulbs, frozen in three pieces on a metal plate pre-cooled on frozen CO_2 and stored in tubes at -80°C until analysis for Abeta40. For the other half-brain, olfactory bulbs were discarded and a

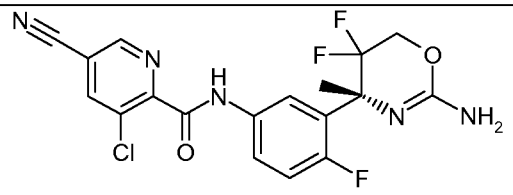
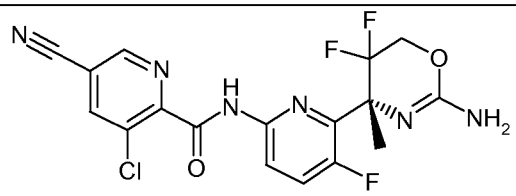
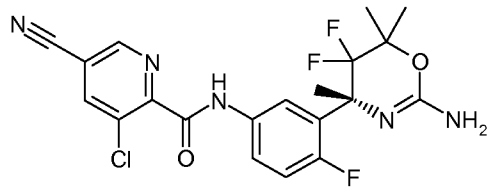
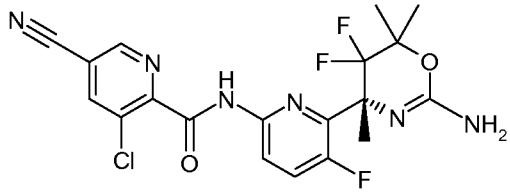
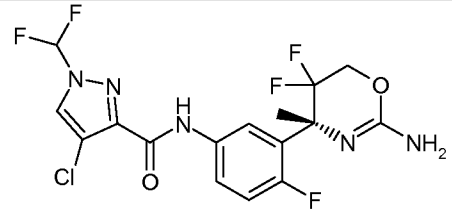
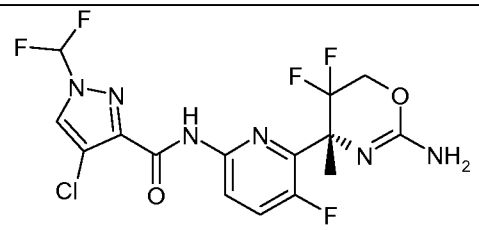
sagittal slice taken from the medial aspect, weighing ~200-400 mg, placed in glass HPLC tubes and frozen on dry ice until analysis for compound levels.

Soluble Abeta40 levels in the rat brain and CSF were quantified using a Meso Scale Discovery (MSD) 96-well MULTI-ARRAY human/rodent (4G8) Abeta40 Ultrasensitive Assay (#K110FTE-3, Meso Scale Discovery, Gaithersburg, USA). Forebrain sample homogenates were prepared by sonication in 9 volumes (w/v) of ice cold TBA. Fifty µL of 2% TX-100 in TBS-complete was added to 50 µL aliquots of the homogenate to reach a final concentration of 1% TX-100 in a 1:20 dilution. Samples were incubated on ice for 15 min interrupted with 3 short vortexing steps, then centrifuged (100 000 x g, 4°C, 15 min), and 50 µL of supernatant collected. This was further diluted 1:5 with 3% Blocker A solution from the MSD kit to a final dilution of 1:100 and applied to the MSD plate. CSF samples containing blood were excluded. All other CSF samples were diluted with 1% Blocker A solution (from manufacturers kit) to reach a 1:20 CSF dilution. Calibration curves were prepared in 1% Blocker A solution spiked with synthetic Abeta1-40 peptide. Samples and calibration standards were applied in duplicate at a volume of 25 µL per well. Abeta40 concentrations of samples were estimated from the standard curve using SOFTmax PRO 4.0.

The compounds of Examples 2, 3, 7 and 30 of the present invention and those of Examples 22, 39 and 71 of WO 2011/069934 A1 showed the effects presented in Table 2 below on Abeta lowering in rat brain and CSF when tested in Test 5. (n.s. = not statistically significant (Student's t-test))

Table 2

Example No.	Structure	Abeta lowering in rat forebrain	Abeta lowering in rat CSF
7 Present Invention		-63.6%	-67.9%

Example No.	Structure	Abeta lowering in rat forebrain	Abeta lowering in rat CSF
39 WO 2011/069934 A1		-1.4% (n.s.)	-8.2% (n.s.)
2 Present Invention		-67.1%	-70.7%
22 WO 2011/069934 A1		-7.8% (n.s.)	-17.9%
3 Present Invention		-20.0%	-35.3%
71 WO 2011/069934 A1		5.6% (n.s.)	-30.4%
30 Present Invention		-46.6%	-55.2%

Blood, CSF and brain samples were also analyzed for compound levels using liquid chromatography/tandem mass spectrometry methods (LC/MS/MS). Brain samples were mixed with 2 volumes of KH_2PO_4 buffer and homogenized using a Covaris® device. Either 30 or 50 µL of blood, CSF or tissue homogenate were spiked with a structurally related internal standard and subsequently mixed with an at least 4-fold excess volume acetonitrile (protein precipitation). The supernatant was either directly, or after dilution with water, injected into the LC/MS/MS system for analysis.

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 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 carrier, 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, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, 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, and

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,

(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

NMR Methods

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 (1-5 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 Conditions

UPLC method H1 (Rt_{H1}):

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

UPLC method H2 (Rt_{H2}):

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:	5 - 98 % B in 1.4 min, 98% B 0.4 min, flow = 1.0 ml / min
HPLC-column temperature:	60 °C

LCMS method H3 (Rt_{H3}):

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

LCMS method H4 (Rt_{H4}):

HPLC-column dimensions:	2.1 x 30 mm
HPLC-column type:	Ascentis Express C18, 2.8 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, 0.75 min 98% B, flow = 1.2 ml / min
HPLC-column temperature:	50 °C

HPLC method H5 (Rt_{H5}):

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, 0.75 min 100% B, flow = 0.7 ml / min
HPLC-column temperature:	35 °C

UPLC method H6 (Rt_{H6}):

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.-% TFA; B) ACN + 0.1 Vol.-% TFA
HPLC-gradient:	10 - 95 % B in 1.5 min, flow = 1.0 ml / min

HPLC method H7 (Rt_{H7}):

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, 0.75 min 100% B, flow = 0.7 ml / min
HPLC-column temperature:	35 °C

HPLC method H8 (Rt_{H8}):

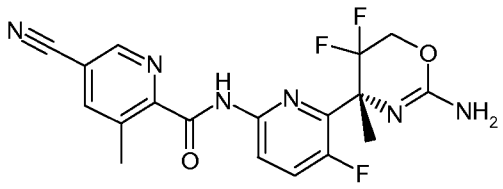
HPLC-column dimensions:	3.0 x 30 mm
HPLC-column type:	Zorbax SB-C18, 1.8 µm
HPLC-eluent:	A) water + 0.05 Vol.-% TFA; B) ACN + 0.05 Vol.-% TFA
HPLC-gradient:	10-100 % B in 3.25 min, 0.75 min 100% B, flow = 0.7 ml / min
HPLC-column temperature:	35 °C

Abbreviations

ACN	acetonitrile
AcOH	acetic acid
aq.	aqueous
Boc_2O	tert-butyl dicarbonate
BuLi	butyl lithium
CSA	campher sulfonic acid
DAST	diethylaminosulfur trifluoride
dba	dibenzylideneacetone
DCM	dichloromethane
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIPEA	diisopropylethylamine
DMA	dimethylacetamide
DMF	dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DMTr	4,4'-dimethoxytrityl
DPPF	1,1'-bis-diphenylphosphino-ferrocene
EDC	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide
Et_3N	triethylamine
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol
h	hour(s)

hex	hexane
HOAt	1-hydroxy-7-aza-benztriazole
HPLC	high performance liquid chromatography
LCMS	liquid chromatography with mass spectrometry
LDA	lithium diisopropylamide
mCPBA	3-chloroperbenzoic acid
MeOH	methanol
min	minute(s)
MS	mass spectrometry
NEt_3	triethylamine
NMR	nuclear magnetic resonance spectrometry
R_f	retention factor (TLC)
RP	reverse phase
Rt	retention time
rt	room temperature
sat.	saturated
TBME	tert-butyl-methyl-ether
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
Xantphos	4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene

Example 1: 5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3] oxazin-4-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 mmHg). afforded the title compound as a slightly yellow liquid: 66.26 g (96 % yield).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 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)-ethanone

To a solution of diisopropylamine (25.4 g, 251 mmol) in THF (500 ml) was added n-BuLi (100 ml, 2.5 mol/L in hexanes) below -50 °C. A solution of 2-bromo-5-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridine (56.04g, 193 mmol) in THF (60 ml) was added to the LDA-solution at -78 °C in a dropwise manner below -65 °C. After 70 minutes at -78 °C DMA (23.51 ml, 251 mmol) was added dropwise in a fast manner to the deep red solution keeping the temperature below -57 °C. After 15 minutes the cooling bath was removed and the reaction mixture was allowed to reach -40 °C. The cold reaction mixture was poured on a mixture of 2M aq. HCl (250 ml) / water (200 ml) / brine (100 ml). Tert.-butyl methyl ether was added and the layers were separated. The organic phase was washed twice with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to give a yellow oil. The crude product (64.76 g) was chromatographed over silica gel (hexane/TBME) to give the title compound as a yellow liquid: 58.3 g (91 % yield).

TLC (hexane/TBME 99:1): R_f = 0.25;

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (d, 1H), 2.67 (3, 3H), 0.98-0.93 (m, 9H), 0.91-0.85 (m, 6H).

c) (R)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid[1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-eth-(E)-ylidene]-amide

A mixture of titantetraethoxide (4.26 g, 18.69 mmol), (R)-tert.-butylsulfinamide (1.246 g, 10.28 mmol) and 1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-ethanone (3.45 g, 9.34 mmol, 90 % pure) in THF (25 ml) was refluxed under a nitrogen atmosphere for 6 hours. The cold reaction mixture was poured onto icecold brine (200 ml) with gentle stirring. The precipitate was filtered through a pad of hyflo and and washed with ethyl acetate. The filtrate was diluted with ethyl acetate and washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude

yellow oil (4.55 g) was chromatographed over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 94:6) to give the title compound as a yellow oil. 3.35 g (82 % yield).

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 5:1): R_f = 0.50;

HPLC: Rt_{H1} = 1.56 min; ESIMS: 435, 437 [$(M+H)^+$, 1Br];

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.01-0.98 (m, 9H), 0.92-0.89 (m, 6H).

d) (R)-3-(6-Bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-3-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-butyric acid ethyl ester

To a suspension of zinc (466 mg, 7.12 mmol) and copper(I) chloride (34 mg, 0.344 mmol) in dry THF (20 ml) were added 3 drops of trimethylchlorosilane under nitrogen to activate the zinc. After 10 minutes ethyl 2-bromo-2,2-difluoroacetate (1.398 g, 6.89 mmol) was added slowly by syringe over a period of 10 minutes at 25 °C (slightly exothermic). The reaction mixture was kept in an ultrasound bath for 45 minutes. This black fine suspension was added dropwise to a solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-eth-(E)-ylidene]-amide) (1g, 2.296 mmol) in dry THF (10 ml) at rt under inert atmosphere. After 4 h at rt the reaction mixture was added to a cold aq. ammonium chloride solution (5 %) and was diluted with ethyl acetate. The organic phase was washed with aq. citric acid (5% solution), water, sat. sodium bicarbonate solution and brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude brownish oil (1.5 g) was chromatographed over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 83:17) to give the title compound as a light yellow oil. 984 mg (77% yield).

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 2:1): R_f = 0.46;

HPLC: Rt_{H1} = 1.54 min; ESIMS: 559, 561 [$(M+H)^+$, 1Br];

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 (d, 1H), 5.48 (s, NH), 4.38 (q, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.00-0.96 (m, 9H), 0.90-0.86 (m, 6H).

Minor diastereoisomer R_f = 0.64 (2:1 cyclohexane:ethyl acetate).

e) (R)-3-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-3-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-butyric acid ethyl ester

Freshly ground KF (195 mg, 3.36 mmol) was added to a solution of (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-3-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-butyric acid ethyl ester (940 mg, 1.68 mmol) and acetic acid (0.192 ml, 3.36 mmol) in THF (7 ml). DMF (7 ml) was added and the suspension was stirred at rt. After 2 h the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with sat. sodium bicarbonate solution and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude product (733 mg) was chromatographed over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) to give the title compound as a slightly yellow oil. 664 mg (88% yield).

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 1:1): R_f = 0.38;

HPLC: Rt_{H1} = 1.08 min; ESIMS: 445, 447 $[(M+H)^+$, 1Br];

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51-7.46 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 5.38 (br. s, 1H, NH), 4.37 (q, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.26 (s, 9H).

f) (R)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2,difluoro-3-hydroxy-1-methyl-propyl]amide

To a solution of (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-3-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-butyric acid ethyl ester (513 mg, 1.15 mmol) in THF (11.5 ml) was added lithiumborohydride (52.8 mg, 2.30 mmol). The slightly exothermic reaction was stirred for 2.5 h at room temperature. Crushed ice was added and the reaction mixture was diluted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated; 465 mg (quantitative yield) slightly yellow resin which was used without purification in the next step.

TLC (toluene/ethyl acetate 7:3): R_f = 0.16;

HPLC: Rt_{H1} = 0.93 min; ESIMS: 403, 405 $[(M+H)^+$, 1Br];

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 5.84(s broad, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

g) (R)-3-Amino-3-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-butan-1-ol

To a solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2,difluoro-3-hydroxy-1-methyl-propyl]amide (1.33 g, 3.30 mmol) in dioxane (26.6 ml) was added HCl/dioxane 4N (3.3 ml, 13.19 mmol). The reaction mixture was stirred for 21 hours at

room temperature. The solvent was evaporated and to the residue was added ethyl acetate and crushed ice. The organic phase was extracted with water and was made alkaline with solid potassium carbonate. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. 930 mg colourless solid (94% yield).

TLC (toluene/ethyl acetate 7:3): R_f = 0.25;

HPLC: Rt_{H1} = 0.44 min; ESIMS: 299, 301 [$(M+H)^+$, 1Br];

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-D_6): δ 7.73 (m, 2H, Ar), 7.29 (broad s, 1H), 6.69 (broad s, 1H), 5.30 (t, 1H), 3.79 (m, 2H), 1.57 (d, 3H).

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

A solution of (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-butan-1-ol (150 mg, 0.49 mmol) and bromocyan (106 mg, 1 mmol) in ethanol (5 ml) was heated for 19 h at 85 °C in a capped microwave vial. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in ethyl acetate. The organic phase was washed with aq. ammonia, water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude product (136 mg) was chromatographed over silica (toluene/ethyl acetate 1:1) to afford recovered starting material (27 mg) and the title compound: 64 mg (40% yield).

TLC (toluene/ethyl acetate 1:1): R_f = 0.17;

HPLC: Rt_{H1} = 0.56 min; ESIMS: 324, 326 [$(M+H)^+$, 1Br];

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-D_6): δ 7.69 (m, 2H), 5.82 (broad s, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 1.63 (s, 3H).

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

A solution of (R)-4-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazine-2-ylamine (60 mg, 0.185 mmol), Boc-anhydride (42.3 mg, 0.194 mmol) and Hünig's base (64.7 µl, 0.37 mmol) in dichloromethane (1.9 ml) was stirred at rt for 3 days. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with as. Bicarbonate solution, water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. 76 mg (85 % yield).

TLC (toluene/ethyl acetate 7:3): R_f = 0.38;

HPLC: Rt_{H1} = 1.08 min; ESIMS: 424, 426 [$(M+H)^+$, 1Br];

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58-7.30 (m, 2H, Ar), 4.40-4.30 (m, 2H), 1.90 (broad s, 3H), 1.52 (s, 9H).

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

A degassed mixture of [(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazine-2-yl]-carbamic acid tert-butyl ester (70 mg, 0.145 mmol), 5-cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid amide (25.7 mg, 0.160 mmol), Xantphos (30.2 mg, 0.052 mmol), caesium carbonate (67.6 mg, 0.203 mmol) and $Pd_2(dba)_3$ (16.45 mg, 0.017 mmol) was heated under argon in dioxane (2.9 ml) at 60 °C for 5 hours. The reaction mixture (grey-brown suspension) was diluted with ethyl acetate and aq. bicarbonate solution and was then filtered. The filtrate was washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. 166 mg brown solid. The crude product was chromatographed over silica gel (toluene/ethyl acetate 7:3) to give the title compound as a white solid. 28 mg (38 % yield).

TLC (toluene/ethyl acetate 7:3): R_f = 0.25;

HPLC: Rt_{H1} = 1.18 min; ESIMS: 505 [$(M+H)^+$];

1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.7 (broad s, 1H), 10.49 (broad s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.49 (broad d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.6 (broad t, 1H), 4.49 – 4.30 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.92 (broad s, 3H), 1.55 (s, 9H).

k) 5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5.5-difluoro-4-methyl-5.6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide

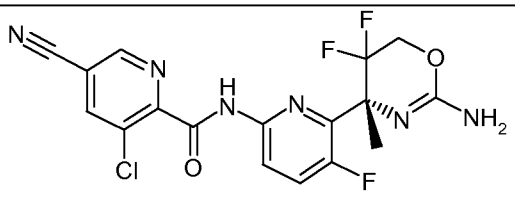
A solution of ((R)-4-{6-[(5-cyano-3-methyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-fluoro-pyridin-2-yl}-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (26 mg, 0.052 mmol) and TFA (200 µl, 2.6 mmol) in dichloromethane (1.3 ml) was stirred at rt for 5 hours. The reaction mixture was evaporated and the residue diluted with aq. ammonia and ethyl acetate, washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. 24 mg yellowish solid. Trituration with cyclohexane afforded the title compound as a slightly yellow solid. 17 mg (80 % yield).

HPLC: Rt_{H1} = 0.72 min; ESIMS: 405 [$(M+H)^+$];

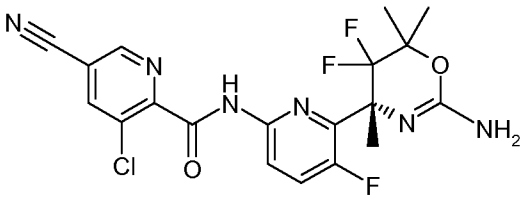
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-D_6): δ 10.71 (broad s, 1H, NH), 9.01 (broad s, 1H), 8.43 (broad s, 1H), 8.19 (broad d, 1H), 7.76 (t, 1H), 5.77 (broad s, 2H, NH_2), 4.32 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.67 (broad s, 3H).

Example 2: The compound listed in Table 1 was prepared by a procedure analogous to that used in Example 1.

Table 2

Example	Compound	^{1}H-NMR (δ; $CDCl_3$)	MS [m/z; $(M+1)^+$]
2	 3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3] oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	10.15 (br. s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 4.22-4.14 (m, 2H), 1.84 (t, 3H)	LCMS: Rt_{H1} = 0.67 min. [M+1] = 425.0, 427.0

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



a) (R)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2,difluoro-3-hydroxy-1,3-dimethyl-butyl]-amide

To methylmagnesium chloride 3M in THF (38.3 ml, 115 mmol) was added a solution of (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-3-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-butyric acid ethyl ester (5.12 g, 11.5 mmol, example 1e)) in THF (102 ml) at rt. After 2 hr stirring the reaction

was quenched with addition of an aqueous ammonium chloride solution. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude product (4.78 g) was chromatographed over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 6:4) to give the title compound as a colourless solid. 2.97 g (59.9 % yield).

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 6:4, silica gel, UV 254): R_f = 0.32;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.09 min; (100 % pure; ESI+-MS: m/z 431 [$(M+H)^+$]);

^{1}H-NMR (400MHz ,DMSO-d_6) δ = 7.83 - 7.70 (m, 2 H), 6.10 (s, 1 H), 5.48 (s, 1 H), 1.93 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.18 (s, 9 H), 1.07 (s, 3 H).

b) (R)-4-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5,5-difluoro-4,6,6-trimethyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-ylamine

A solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2,difluoro-3-hydroxy-1,3-dimethyl-butyl]-amide (2.95 g, 6.84 mmol) and cyanogen bromide (2.24 g, 20.52 mmol) in dry ethanol (68 ml) was sealed with a glass stopper and heated at 85 °C for 9 hr. The reaction solution was evaporated in vacuo and the crude product was taken up with ethyl acetate and 2M aq. ammonia. The organic phase was washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude product (2.74 g) was chromatographed over silica gel (toluene/ethyl acetate 6:4) to give the title compound as a colourless solid. 1.19 g (48.9 % yield).

LC-MS: Rt_{H1} = 67 min; (99 % pure; ESI+-MS: m/z 352 [$(M+H)^+$], 354);

^{1}H-NMR (400MHz ,DMSO-d_6) δ = 7.72 - 7.59 (m, 2 H), 5.83 (br. s, 2 H), 1.67 (d, *J* = 4.0 Hz, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 3 H).

c) [Bis-(4-methoxy-phenyl)-phenyl-methyl]-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5,5-difluoro-4,6,6-trimethyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-yl]-amine

To a solution of (R)-4-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5,5-difluoro-4,6,6-trimethyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-ylamine (106 mg, 0.301 mmol) and triethylamine (60.9 mg, 0.602 mmol) in dichloromethane (3 ml) was added solid 4,4'-dimethoxytrityl chloride (112 mg, 0.331 mmol) under argon atmosphere. The green solution was stirred at rt for 2 hrs and was then evaporated in vacuo. The crude product was taken up with ethyl acetate and washed with aqueous sodium

bicarbonate solution, water and brine. The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. Filtration over silica gel (4.4 g, toluene/ethyl acetate 6:4) afforded the title compound as a blue-gray foam (202 mg, 96 %).

TLC (toluene/ethyl acetate 6:4, silica gel, UV 254): R_f = 0.60;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.22 min; (94 % pure; ESI+-MS: m/z 654 [$(M+H)^+$]; 656);

^{1}H-NMR (400MHz ,DMSO-d_6) δ = 7.72 - 7.61 (m, 2 H), 7.32 - 7.13 (m, 9 H), 6.84 - 6.77 (m, 4 H), 6.71 (br. s, 1H), 3.71 (s, 6 H), 1.16 (br. s, 3H), 1.12 (br. s, 3H), 1.07 (br. s, 3 H).

d) 3-Chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-{[bis-(4-methoxy-phenyl)-phenyl-methyl]-amino}-5,5-difluoro-4,6,6-trimethyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide

A degassed mixture of [bis-(4-methoxy-phenyl)-phenyl-methyl]-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5,5-difluoro-4,6,6-trimethyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-yl]-amine (196 mg, 0.299 mmol), 5-cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid amide (59.8 mg, 0.329 mmol), Xantphos (62.4 mg, 0.108 mmol), caesium carbonate (139 mg, 0.419 mmol) and $Pd_2(dba)_3$ (33.9 mg, 0.036 mmol) was heated under argon in dioxane (6 ml) at 60 °C for 20 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and aq. bicarbonate solution and was then filtered through hyflo. The filtrate was washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to give 226 mg yellowish foam. The crude product was chromatographed over silica gel (toluene/ethyl acetate 8:2) to give the title compound as a light yellow foam. 92 mg (38.6 % yield).

LC-MS: Rt_{H1} = 1.20 min (95 % pure; ESI+-MS: 755, [$(M+H)^+$];756, 757, 758);

^{1}H-NMR (400MHz ,CDCl3): δ 10.24 (br. s, 1 NH), 8.74 (br. d, 1 H), 8.36 (dd, 1 H), 8.21 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.42 - 6.79 (m, 13 H + 1NH), 3.79 (s, 6 H), 1.60 (br. s, 3 H), 0.89 (br. s, 3 H), 0.78 (br. s, 3 H).

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

A solution of 3-chloro-5-cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-{[bis-(4-methoxy-phenyl)-phenyl-methyl]-amino}-5,5-difluoro-4,6,6-trimethyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide (85 mg, 0.113 mmol), TFA (572 µl, 7.43 mmol) and triethylsilane (54 µl, 0.338

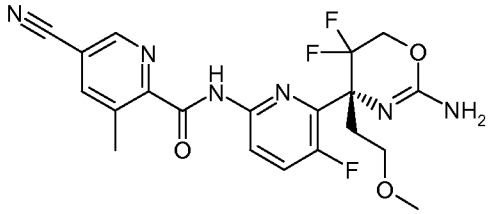
mmol) in dichloromethane (1.1 ml) was stirred at rt for 24 hours. The reaction mixture was evaporated and the residue diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to give 119 mg brown-yellowish resin. The product was chromatographed over silica gel (RediSep 12 g, conditioned with ethyl acetate/methanol 95:5 and eluted with ethyl acetate) to give the title compound as a light yellow solid. 38 mg (74.6 % yield).

TLC (ethyl acetate/methanol 95:5, silica gel, UV 254): R_f = 0.29;

LC-MS: Rt_{H1} = 0.76 min (100 % pure; ESI+-MS: 453, $[(M+H)^+]$, 455);

^{1}H-NMR (400MHz ,CDCl3): δ 12.66 (very br. s, 1 NH), 12.03 (br. s, 1 NH), 10.29 (br. s, 1 NH), 8.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.49 (dd, 1 H), 8.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 5.74 (br. s, 1 NH), 2.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 3 H).

Example 4: 5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid {6-[(R)-2-amino-5,5-difluoro-4-(2-methoxy-ethyl)-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl]-5-fluoro-pyridin-2-yl}-amide



a) 1-(6-Bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-3-methoxy-propan-1-one

To a solution of 1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-ethanone (11.6 g, 33.9 mmol, example 1, step b) in dichloromethane (50 ml) was added Hünigs-base (6.21 ml, 35.6 mmol) at 0 °C followed by TMS-triflate (6.43 ml, 35.52 mmol, 1.05 eq.) under nitrogen. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 40 minutes. Dimethoxymethane (2.71 g, 35.6 mmol) and 2,6-di-tert-butylpyridine (0.648 g, 3.39 mmol) was added drop wise at 0 °C. TMS-triflate (0.61 ml, 3.39 mmol) was then added to the reaction mixture. After 30 min the cooling bath was removed and stirring was continued at rt over night (18 h). The reaction mixture was poured onto cold brine, diluted with ethyl acetate and the organic phase was washed thoroughly with 10% $NaHSO_4$ solution, sat. sodium bicarbonate solution (saturated with NaCl) and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude product (13.52 g) was chromatographed over silica gel (320 g, cyclohexane/ethyl acetate 95:5) to give the title compound as a yellow liquid: 9.18 g (72 % yield).

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 5:1): R_f = 0.61;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.43 min (100 % pure; ESI+-MS: 376, [$(M+H)^+$], 378);

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 3.83 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 3.41 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 3.39 (s, 3H), 1.06 - 0.82 (m, 15 H).

b) (S)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-3-methoxy-prop-(E)-ylidene]-amide

A mixture of titantetraethoxide (11.03 g, 48.4 mmol), (S)-tert.-butylsulfinamide (3.52 g, 29 mmol) and 1-(6-Bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-3-methoxy-propan-1-one (9.1 g, 24.18 mmol) in THF (100 ml) was stirred at 60 °C under a nitrogen atmosphere for 34 hours. The cold reaction mixture was diluted with ethyl acetate and poured onto icecold brine (200 ml) with gentle stirring. The precipitate was filtered through a pad of hyflo and and washed with ethyl acetate. The filtrate was diluted with ethyl acetate and washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude yellowish-brown oil (10.67 g) was chromatographed over silica gel (Redisep column 120 g, cyclohexane/ethyl acetate 95:5) to give the title compound as a yellow-orange oil. 7.51 g (63.5 % yield).

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 10:1): R_f = 0.23;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.53 min (98 %, ESI+-MS: m/z 479 [$(M+H)^+$, 1Br], 481).

c) (R)-3-(6-Bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-5-methoxy-3-((S)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-pentanoic acid ethyl ester

To a suspension of zinc (3.07 g, 47 mmol) and copper(I) chloride (233 mg, 2.349 mmol) in dry THF (90 ml) were added 4 drops of trimethylchlorosilane under nitrogen to activate the zinc. After 10 minutes ethyl 2-bromo-2,2-difluoroacetate (9.54 g, 47 mmol) was added slowly by syringe over a period of 20 minutes between 25 ° and 30 °C adjusted with an external cooling bath (exothermic). The reaction mixture was kept in an ultrasound bath for 30 minutes. This black fine suspension was added drop wise to a solution of (S)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-3-methoxy-prop-(E)-ylidene]-amide (7.51 g, 15.66 mmol) in dry THF (75 ml) at 0 °C under inert atmosphere. After 15 min the reaction mixture was kept at 50 °C for 2 h and was then added to a cold aq. ammonium chloride solution (5 %). Ethyl acetate was added and the organic phase was washed with aq. citric acid (5% solution), water, sat. sodium bicarbonate solution and brine, dried over sodium sulfate, filtered

and concentrated. The crude yellowish oil (9.77 g, roughly a 4:1 mixture of diastereoisomers) was chromatographed over silica gel (Redisep column 120 g, cyclohexane/ethyl acetate 85:15) to give the title compound as a yellow oil. 6.11 g yellow oil. (64.6 % yield).

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 2:1): R_f = 0.47;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.54 min (100 %, ESI+-MS: m/z 604 $[(M+H)^+$, 1Br], 606);

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.63 (br. s, 1 H), 4.22 - 4.04 (m, 2 H), 3.77 - 3.68 (m, 1 H), 3.31 - 3.20 (m, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 3.11 - 3.00 (m, 1 H), 2.97 - 2.84 (m, 1 H), 1.35 (s, 9 H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.04 - 0.95 (m, 9 H), 0.94 - 0.83 (m, 6 H).

The minor diastereoisomer R_f = 0.35 (2:1 cyclohexane:ethyl acetate was not isolated.

d) (R)-3-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-5-methoxy-3-((S)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-pentanoic acid ethyl ester

Freshly ground KF (1.174 , 20.21 mmol) was added to a solution of (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-5-methoxy-3-((S)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-pentanoic acid ethyl ester (6.10 g, 10.11 mmol) and acetic acid (1.157 ml, 20.21 mmol) in THF (39.8 ml). DMF (39.8 ml) was added and the suspension was stirred at rt. After 6 h the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with sat. sodium bicarbonate solution and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude product (4.85 g, 98 % yield) was used without purification in the next step.

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 1:1): R_f = 0.33;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.11 min (100 %, ESI+-MS: m/z 489 $[(M+H)^+$, 1Br], 491);

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 - 7.48 (m, 1 H), 7.41 - 7.30 (m, 1 H), 6.54 (br. s, 1 H), 4.25 - 4.05 (m, 2 H), 3.77 - 3.64 (m, 1 H), 3.34 - 3.22 (m, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 3.08 - 2.97 (m, 1 H), 2.94 - 2.86 (m, 1 H), 1.34 (s, 9 H), 1.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H).

e) (S)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-3-hydroxy-1-(2-methoxy-ethyl)-propyl]-amide

To a solution of (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-5-methoxy-3-((S)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-pentanoic acid ethyl ester (2.4 g, 4.90 mmol) in THF (38 ml) was added lithiumborohydride (214 mg, 9.81 mmol) in 2 portions. The slightly exothermic reaction

was stirred for 6 hours at room temperature. Crushed ice was added carefully and the reaction mixture was diluted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude yellowish resin (2.05 g) was chromatographed over silica gel (Redisep column 40 g, cyclohexane/ethyl acetate 4:6) to give the title compound as a colourless resin. 1.50 g (68.4 % yield).

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 1:1): R_f = 0.13;

LC-MS: Rt_{H1} = 0.84 min (100 %, ESI+-MS: m/z 447 $[(M+H)^+$, 1Br], 449);

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 - 7.45 (m, 1 H), 7.37 - 7.29 (m, 1 H), 6.34 - 6.25 (br. s, 1 H), 3.95 - 3.63 (m, 2+1 H), 3.40 - 3.27 (m, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 3.05 - 2.94 (m, 1 H), 2.84 - 2.73 (m, 1 H), 2.19 - 2.11 (m, 1 H, OH), 1.35 (s, 9 H).

f) (R)-3-Amino-3-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-5-methoxy-pentan-1-ol

To a solution of (S)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-3-hydroxy-1-(2-methoxy-ethyl)-propyl]-amide (1.50 g, 3.33 mmol) in methanol (8.4 ml) was added 2M HCl in diethyl ether (6.56 ml, 13.11 mmol). The reaction mixture was stirred for 1.5 h at room temperature. 7 M ammonia in methanol (2.7 ml) was added to the reaction mixture and the resulting colourless suspension was evaporated in vacuo. The remaining solid was triturated with warm dichloromethane, cooled to rt, filtered and rinsed with dichloromethane. The filtrate was evaporated affording the title compound which was used without purification in the next step. 1.42 g colourless, viscous oil. 100 % yield.

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 4:6): R_f = 0.41;

LC-MS: Rt_{H1} = 0.52 min (100 %, ESI+-MS: m/z 343 $[(M+H)^+$, 1Br], 345);

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 (dd, *J* = 3.1, 8.4 Hz, 1 H), 7.34 (dd, *J* = 8.4, 9.9 Hz, 1 H), 4.23 - 4.06 (m, 1 H), 3.81 (s, 1 H + OH), 3.66 - 3.56 (m, 1 H), 3.30 - 3.21 (m, 1 H), 3.17 (s, 3 H), 2.77 - 2.66 (m, 1 H), 2.57 - 2.43 (m, 1 H).

g) N-[(R)-4-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5,5-difluoro-4-(2-methoxy-ethyl)-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-yl]-4-nitro-benzamide

To a solution of (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-5-methoxy-pentan-1-ol (1.15 g, 3.35 mmol) in THF (27.9 ml) was added nitrobenzoyl-isothiocyanate (767 mg,3.69 mmol). After stirring at rt for 4 hr DCC (760 mg, 3.69 mmol) and triethylamine (34.1 mg, 0.337

mmol) was added. Stirring was continued at rt for 19 hr and finally, the reaction mixture was kept at 70 °C for 5 h. The yellow-orange solution was cooled and evaporated in vacuo. The crude product (2.7 g) was chromatographed over silica gel (Redisep column 120 g, cyclohexane/ethyl acetate 7:3) to give the title compound as a light yellow foam. 650 mg (35.6 % yield).

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 7:3): R_f = 0.17;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.15 min (95 %, ESI+-MS: m/z 517 $[(M+H)^+$, 1Br], 519);

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.07 (br. s, 1 H), 8.49 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 8.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.68 - 7.58 (m, 1 H), 7.49 - 7.40 (m, 1 H), 4.59 - 4.42 (m, 1 H), 4.35 - 4.19 (m, 1 H), 3.87 - 3.72 (m, 1 H), 3.54 - 3.39 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.02 - 2.88 (m, 1 H), 2.71 - 2.57 (m, 1 H).

h) (R)-4-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5,5-difluoro-4-(2-methoxy-ethyl)-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-ylamine

A suspension of N-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5,5-difluoro-4-(2-methoxy-ethyl)-5,6-dihydro-4H[1,3]oxazin-2-yl]-4-nitro-benzamide (640 mg, 1.237 mmol) and potassium carbonate (513 mg, 3.71 mmol) in methanol (18.7 ml) was stirred for 22 h at rt. The resulting yellow solution was evaporated, diluted with ethyl acetate and washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. 400 mg yellow solid (88 % yield). The crude product was used in the next step without purification.

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 1:1): R_f = 0.14;

LC-MS: Rt_{H1} = 0.59 min (100 %, ESI+-MS: m/z 368 $[(M+H)^+$, 1Br], 370);

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53 - 7.43 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 4.35 - 4.18 (m, 1 H), 4.14 - 4.01 (m, 1 H), 3.71 - 3.62 (m, 1 H), 3.53 - 3.40 (m, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.26 - 3.10 (m, 1 H), 3.05 - 2.93 (m, 1 H), 2.32 - 2.14 (br. s, 1 H, NH), 1.77 - 1.47 (br. s, 2 H, NH plus res. water).

i) [Bis-(4-methoxy-phenyl)-phenyl-methyl]-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5,5-difluoro-4-(2-methoxy-ethyl)-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-yl]-amine

To a solution of (R)-4-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5,5-difluoro-4-(2-methoxy-ethyl)-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-ylamine (200 mg, 0.543 mmol) and triethylamine (110 mg, 1.087 mmol) in dichloromethane (5.4 ml) was added solid 4,4'-dimethoxytrityl chloride (202 mg, 0.598 mmol) under argon atmosphere. The green solution was stirred at rt for 16 hrs and was then evaporated in vacuo. The crude product was taken up with ethyl acetate and washed with

aqueous citric acid, aqueous sodium bicarbonate solution, water and brine. The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude product (380 mg) was chromatographed over silica gel (Redisep column 12 g, cyclohexane/ethyl acetate 8:2) to give the title compound as a colourless foam. 339 mg (93 % yield).

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 8:2): R_f = 0.29;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.23 min (100 %, ESI+-MS: m/z 670 [$(M+H)^+$, 1Br], 672);

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49 - 7.16 (m, 11 H), 6.87 - 6.78 (m, 4 H), 5.41 - 5.28 (m, 1 H), 3.87 - 3.59 (m, 9 H), 3.07 (m, 4 H), 2.99 - 2.85 (m, 1 H), 2.74 - 2.60 (m, 1 H).

j) 5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid {6-[(R)-2-{[bis-(4-methoxy-phenyl)-phenyl-methyl]-amino}-5,5-difluoro-4-(2-methoxy-ethyl)-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl]-5-fluoro-pyridin-2-yl}-amide

A degassed mixture of [bis-(4-methoxy-phenyl)-phenyl-methyl]-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5,5-difluoro-4-(2-methoxy-ethyl)-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-yl]-amine (330 mg, 0.492 mmol), 5-cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid amide (95 mg, 0.591 mmol), rac-trans-N,N'-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (21.65 mg, 0.148 mmol), potassium carbonate (150 mg, 1.083 mmol) and copper iodide (28.1 mg, 0.148 mmol) was refluxed under argon in dioxane (12.3 ml) for 20 hrs. The reaction mixture was evaporated, taken up in ethyl acetate and washed with aqueous sodium bicarbonate solution, water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to give 406 mg red-brown foam. The crude product was chromatographed over silica gel (Redisep column 12g, toluene/ethyl acetate 8:2) to give the title compound as a pinky foam. 152 mg (37.4 % yield).

TLC (toluene/ethyl acetate 8:2): R_f = 0.37;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.22 min (91 % pure; ESI+-MS: 751).

k) 5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid {6-[(R)-2-amino-5,5-difluoro-4-(2-methoxy-ethyl)-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl]-5-fluoro-pyridin-2-yl}-amide

A solution of 5-cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid {6-[(R)-2-{[bis-(4-methoxy-phenyl)-phenyl-methyl]-amino}-5,5-difluoro-4-(2-methoxy-ethyl)-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl]-5-fluoro-pyridin-2-yl}-amide (146 mg, 0.194 mmol), TFA (0.989 ml, 12.83 mmol) and triethylsilane (0.093 ml, 0.583 mmol) in dichloromethane (1.9 ml) was stirred at rt for 18 hours. The reaction mixture

was evaporated and the residue diluted with ethyl acetate, washed with sat. aqueous sodium bicarbonate solution, water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. 142 mg colourless resin. The product was chromatographed over a preparative silica gel plate (2 mm, 20x20 cm, Merck, dichloromethane/methanol 95:5) to give the title compound as a colourless foam. 74 mg (85 % yield).

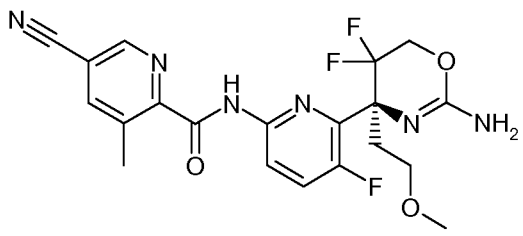
TLC (dichloromethane/methanol 95:5, silica gel, UV 254): R_f = 0.28;

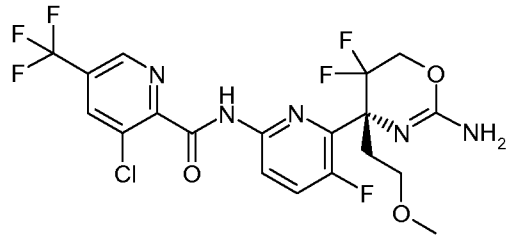
LC-MS: Rt_{H1} = 0.76 min (100 % pure; ESI+-MS: 449 [$(M+H)^+$]);

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.70 (br. s, 1 H, NH), 9.00 (br. s, 1 H), 8.45 (br. s, 1 H), 8.30 - 8.13 (m, 1 H), 7.84 - 7.66 (m, 1 H), 5.88 (br. s, 3 H), 4.45 - 4.25 (m, 1 H), 4.19 - 4.00 (m, 1 H), 3.62 - 3.44 (m, 1 H), 3.27 - 3.18 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 2.96 - 2.83 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.00 - 1.88 (m, 1 H).

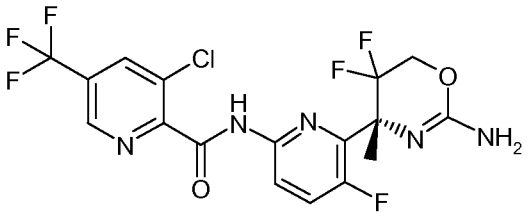
Examples 5-6: The compounds listed in Table 3 were prepared by a procedure analogous to that used in Example 4. However, for Example 5 (R)-tert.-butylsulfinamide was used to form the sulfoximine in step 4b.

Table 3

Example	Compound	^{1}H-NMR (solvent; δ)	MS [m/z; $(M+1)^+$]
5	 5-Cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid {6-[(S)-2-amino-5,5-difluoro-4-(2-methoxy-ethyl)-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl]-5-fluoro-pyridin-2-yl}-amide	(400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.69 (br. s, 1H), 8.92 - 8.82 (m, 1H), 8.55 - 8.43 (m, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 4.61 - 4.45 (m, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.58 - 2.43 (m, 1H)	LCMS: Rt_{H3} = 0.75 [M+1] = 449

Example	Compound	^{1}H-NMR (solvent; δ)	MS [m/z; (M+1)$^+$]
6	 3-Chloro-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid {6-[(R)-2-amino-5,5-difluoro-4-(2-methoxy-ethyl)-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl]-5-fluoro-pyridin-2-yl}-amide	(400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.47 (br. s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 4.25-4.33 (d, 1H), 3.97 - 4.20 (m, 1H), 3.42 - 3.56 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.78 - 2.92 (m, 1H), 2.15 - 2.31 (m, 1H)	LCMS: Rt_{H2} = 0.81 [M+1] = 514.0

Example 7: 3-Chloro-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide



a) [Bis-(4-methoxy-phenyl)-phenyl-methyl]-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-yl]-amine

(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazine-2-ylamine (5 g, 15.43 mmol, Example 1 intermediate h) was dissolved in DCM (154 ml) under argon, triethylamine (4.30 mL, 30.9 mmol) and 4,4'-dimethoxytrityl chloride (5.75 g, 16.97 mmol) were added and the reaction mixture was stirred at rt for 18 hours. The solvent was removed in vacuo and the residue was taken up in ethyl acetate. The organic layer was washed with aq 10% citric acid, water, aqueous saturated sodium bicarbonate solution and brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was chromatographed over silica gel (Redisep column 120 g, cyclohexane/ethyl) to give the title compound: 8.16 g (69.2 % yield).

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 3:1, silica gel, UV 254): R_f = 0.45;

LC-MS: Rt_{H2} = 1.37 min; (ESI+-MS: m/z 626 $[(M+H)^+$,1Br]; 628);

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.71 (dd, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.32 - 7.08 (m, 9 H), 6.86 (s, 1H), 6.81-6.77 (m, 4 H), 4.07 - 4.05 (m, 1 H), 4.02 - 3.98 (m, 1 H), 3.71 (s, 6 H), 1.05 (br. s., 3 H).

b) [(R)-4-(6-Amino-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-yl]-[bis-(4-methoxy-phenyl)-phenyl-methyl]-amine

To a solution of [bis-(4-methoxy-phenyl)-phenyl-methyl]-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-yl]-amine (23.4 g, 28.8 mmol) in ammonia (173 ml, 1.21 mol, 7M in methanol) in a microwave vial was added ethylene glycol (240 ml) and methanol (240 ml). Copper oxide Cu_2O (1.21 g, 8.46 mmol) was added and the vial was sealed. The reaction mixture was stirred at 80 °C for 43 hours. The cold reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water, aqueous ammonia and brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude product was chromatographed over silica gel (400 g, dichloromethane/methanol 98:2 + 0.2 % ammonia) to give the title compound: 4.29g (25 % yield).

TLC (dichloromethane/methanol 95:5 + 0.5 % ammonia, silica gel, UV 254): R_f = 0.29;

LC-MS: Rt_{H2} = 1.03 min; (ESI+-MS: m/z 563 $[(M+H)^+]$);

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.25 - 7.32 (m, 2 H) 7.10 - 7.24 (m, 8 H) 6.77 (d, 4 H) 6.59 (s, 1 H) 6.41 (dd, 1 H) 5.77 (d, 2 H) 4.09 - 4.22 (m, 1 H) 3.91 - 4.01 (m, 1 H) 3.70 (s, 6 H) 0.97 (br. s., 3 H).

c) 3-Chloro-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-5,5-difluoro-2-{[(4-methoxy-phenyl)-(3-methoxy-phenyl)-phenyl-methyl]-amino}-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide

[(R)-4-(6-amino-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-yl]-[bis-(4-methoxy-phenyl)-phenyl-methyl]-amine (250 mg, 0.444 mmol), 3-chloro-5-(trifluoromethyl)-picolinic acid (120 mg, 0.533 mmol) and HOAt (109 mg, 0.800 mmol) were dissolved in DMF (4.44 ml) under argon. EDCxHCl (128 mg, 0.667 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at rt for 18 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was

chromatographed over silica gel (Redisep column 12 g, cyclohexane/ethyl acetate) to give the title compound: 100 mg (29.2 % yield).

LC-MS: Rt_{H2} = 1.43 min; (96 % purity; ESI+-MS: m/z 770 $[(M+H)^+$,1Cl]; 772);

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.22 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 7.71 (dd, 1 H), 7.30 - 7.24 (m, 2 H), 7.23 - 7.10 (m, 7 H), 6.81 - 6.74 (m, 5 H), 4.33-4.23 (m, 1 H), 4.08-4.00 (m, 1 H), 3.70 (s, 6 H), 1.06 (br. s, 3 H).

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

3-Chloro-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-5,5-difluoro-2-{[(4-methoxy-phenyl)-(3-methoxy-phenyl)-phenyl-methyl]-amino}-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide (80 mg, 0.104 mmol) was dissolved in dichloromethane (0.1039 ml), TFA (80.0 µl, 1.04 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at rt for 18 hours. The reaction mixture was poured onto a mixture of ice ethyl acetate and NH_4OH (w=25%). The organic layer was washed with water, brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was chromatographed over silica gel (column 4 g, dichloromethane/methanol 95:5 + 0.5 % ammonia) to give the title compound: 32 mg (65.9 % yield).

LC-MS: Rt_{H1} = 0.79 min; (100 % purity; ESI+-MS: m/z 468 $[(M+H)^+$,1Cl]; 470);

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.21 (br. s, 1 H), 8.86 (d, 1 H), 8.40 (dd, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 4.21 - 4.13 (m, 4 H), 1.83 (t, 3 H).

<u>Example 7a:</u> Alternative synthesis of 3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide

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

The (+)-campher sulfonic acid salt of (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-butan-1-ol (12.75 g, 23.99 mmol) was partitioned between TBME and aq. Na_2CO_3 (w=10%), the layers were separated, the aq. layer was extracted with TBME, the organic layer was extracted with sat. aq. NaCl. The combined organic layers were dried with Na_2CO_3, the solvent evaporated to yield the free base as white crystals.

To a solution of (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-butan-1-ol (9.49 g, 31.7 mmol) in EtOH (256 ml) was added $NaHCO_3$ (1.066 g, 12.69 mmol) and cyanogen bromide (10.08 g, 95 mmol) and the mixture was warmed to 85 °C over night. After cooling to rt the solvent was evaporated and the residue taken up in 1N HCl and TBME, the layers were separated and the organic layer was washed with 1N HCl. The aq. layers were combined, basified by addition of solid Na_2CO_3 and extracted with TBME (2x). The combined TBME extracts were washed with sat. aq. NaCl, dried with K_2CO_3 to provide the desired product as yellow resin. This material was used for the next step without further purification.

HPLC: Rt_{H5}= 2.716 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 324.0/326.0; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7.76 - 7.59 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 1H), 1,63 (br. s, 3H).

b) (R)-4-(6-Amino-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-ylamine

To a solution of (R)-4-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-ylamine (8.73 g, 23.17 mmol) in ethylene glycol (139 ml) and aq. NH_3 (w=25%, 108 ml) in an autoclave was added copper(I) oxide (497 mg, 3.47 mmol) and the mixture was warmed to 60 °C over night. After cooling to rt the mixture was extracted with EtOAc, the organic layer was washed with aq. NH_3 (w=12%, 2x), the combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried with Na_2SO_4 and evaporated. The residue was dissolved in TBME and extracted with 1N HCl (2x). The combined aq. layers were basified by addition of solid Na_2CO_3 some NaCl was added and the aq. solution extracted with DCM (4x). The combined DCM extracts were dried with K_2CO_3 and evaporated to provide the title compound as greyish resin. The crude material was used for the next step without further purification.

HPLC: Rt_{H5}= 2.584 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 261.0; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7.23 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.29 - 4.15 (m, 2H), 1.56 (s, 3H).

c) [(R)-4-(6-Amino-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-yl]-carbamic acid tert-butyl ester

To a solution of (R)-4-(6-amino-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-ylamine (4.53 g, 17.41 mmol) in DCM (46 ml) was added DIPEA (4.26 ml, 24.37 mmol) and Boc_2O (4.56 g, 20.89 mmol) and the mixture was warmed to 40 °C over night. The solvent was evaporated (at 34 °C) and the residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane / [EtOAc/MeOH 95:5] 4:1 to 1:1) to provide the title compound as colorless foam.

HPLC: Rt_{H5}= 3.001 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 361.2; ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26 (t, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.51 (br. s, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

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

To a solution of [(R)-4-(6-amino-3-fluoro-pyridin-2-yl)-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-yl]-carbamic acid tert-butyl ester (134 mg, 0.372 mmol) in DMF (1.3 ml) was added 3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (101 mg, 0.446 mmol) and HOAt (91 mg, 0.669 mmol). The mixture was cooled to 0 °C, EDC*HCl (107 mg, 0.558) was added and the mixture stirred for 1 h while allowing to warm to rt. To the reaction mixture was added TBME and water, the layers were separated and the aq. layer extracted with TBME. The combined organic layers were washed with sat. aq. $NaHCO_3$, sat. aq. NaCl, dried with $MgSO_4$ and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane / EtOAc 6:1 to 5:1) to provide the title compound as colorless solid.

HPLC: Rt_{H7}= 2.920 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 568.0/570,0; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 11.25 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.08 (br. s, 1H), 8.72 (br. s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 4.57 - 4.41 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

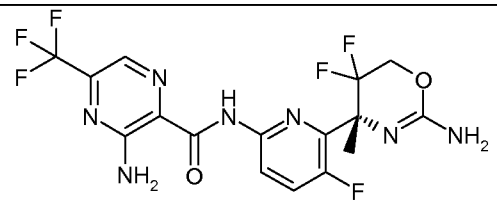
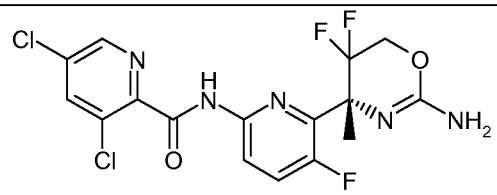
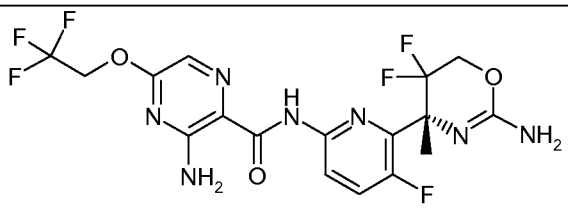
e) 3-Chloro-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide

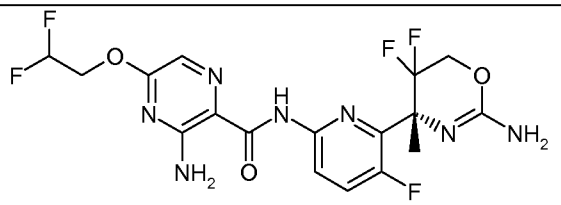
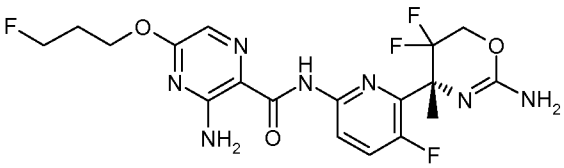
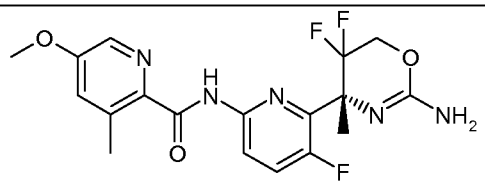
To a solution of ((R)-4-{6-[(3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-fluoro-pyridin-2-yl}-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (180 mg, 0.317 mmol) in DCM (1.5 ml) was added TFA (0.5 ml) and the mixture was stirred at rt for 1 h. The reaction mixture was poured on 10% aq. Na_2CO_3, more DCM was added and the layers were separated. The aq. phase was extracted with DCM (3x), the combined DCM phases were dried with K_2CO_3 and evaporated to provide the title compound as colorless solid.

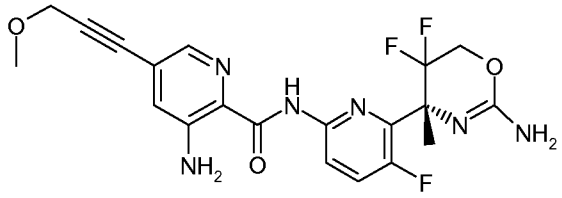
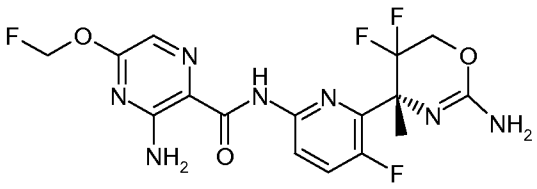
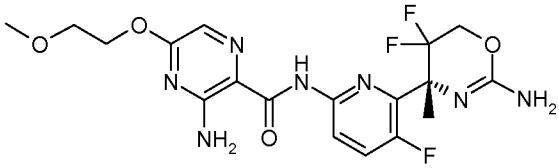
HPLC: Rt_{H8}= 3.001 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 468.0/470,0; ^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 10.22 (br. s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 4.33 - 4.13 (m, 4H), 1.85 (s, 3H).

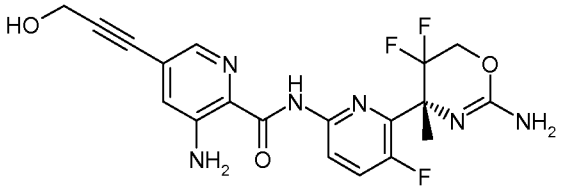
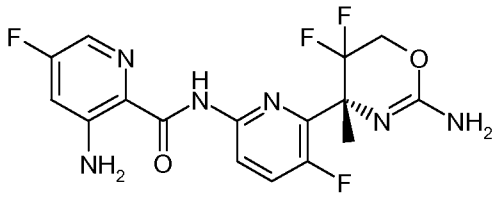
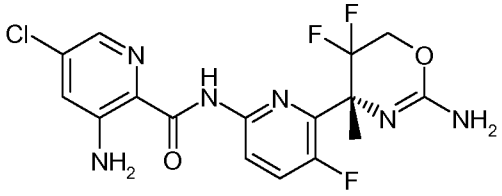
Examples 8 to 21: The compounds listed in Table 4 were prepared by a procedure analogous to that used in Example 7.

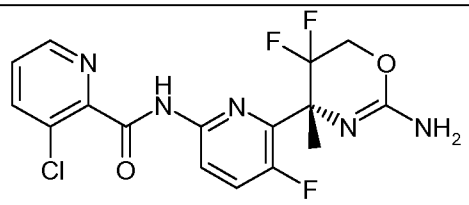
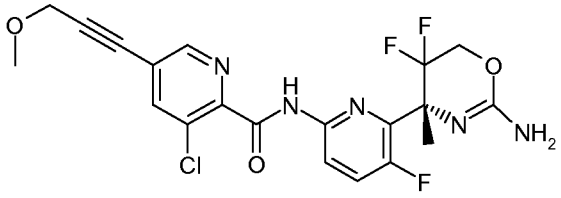
Table 4

Example	Compound	^{1}H-NMR (solvent; δ)	MS[m/z; (M+1)$^+$]
8	 3-Amino-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.28 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.10 (br. s, 2H), 7.80 (dd, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.40 - 4.18 (m, 2H), 1.67 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} = 0.78 [M+1] = 450.1
9	 3,5-Dichloro-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.97 (br. s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 5.75 (br. s, 2H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.75; [M+1] = 434.0/436.0
10	 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)pyrazine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.93 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.89 (br. s, 2H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.05 (q, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.43; [M+1] = 480.5

Example	Compound	^{1}H-NMR (solvent; δ)	MS[m/z; (M+1)$^+$]
11	 3-Amino-5-(2,2-difluoro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.96 (br. s., 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.03 - 7.75 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 6.46 (tt, 1H), 4.63 (td, 2H), 4.42 - 4.31 (m, 2H), 1.71 (br. s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.78; [M+1] = 462.1
12	 3-Amino-5-(3-fluoro-propoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.14 (br. s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 7.79 (br. s, 2H), 7.56 (s, 1H), 4.96 (br. s, 1H), 4.80 (br. s, 1H), 4.68 (t, 1H), 4.56 (t, 1H), 4.43 (t, 2H), 2.16 (dquin, 2H), 1.91 (br. s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.80; [M+1] = 458.1
13	 5-Methoxy-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, CDCl3): δ 10.49 (s, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 4.40 (br. s, 2H), 4.28 - 4.08 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.85 (t, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.77; [M+1] = 411.1

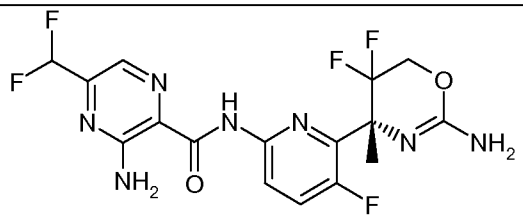
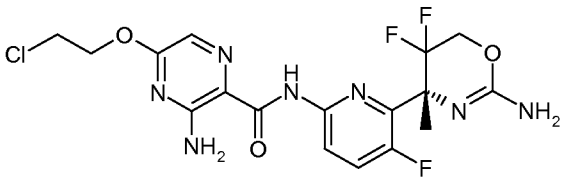
Example	Compound	^{1}H-NMR (solvent; δ)	MS[m/z; (M+1)$^+$]
14	 3-Amino-5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.26 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.09 (br. s, 2H), 5.79 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.78; [M+1] = 450.1
15	 3-Amino-5-fluoromethoxy-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.96 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.89 (br. s, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.11 (d, 2H), 5.78 (s, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.72; [M+1] = 430.1
16	 3-Amino-5-(2-methoxy-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.90 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.98 - 7.68 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.44 (br. s, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 3.69 (br. s, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.66 (br. s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.74; [M+1] = 456.2

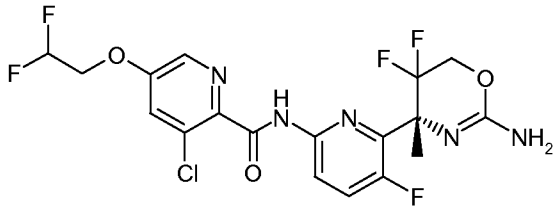
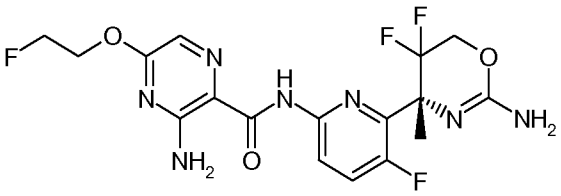
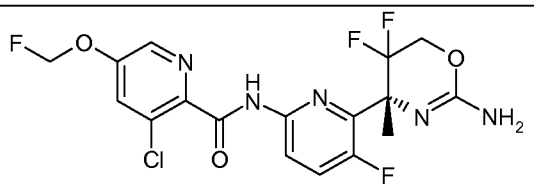
Example	Compound	^{1}H-NMR (solvent; δ)	MS[m/z; (M+1)$^+$]
17	 3-Amino-5-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.26 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.09 (br. s, 2H), 5.79 (br. s, 2 ,H), 5.46 (t, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 3H), 4.26 - 4.13 (m, 1H), 1.67 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.68; [M+1] = 435.2
18	 3-Amino-5-fluoro-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.15 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.25 (br. s, 2H), 7.11 (dd, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.32 (td, 1H), 4.20 (td, 1H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.71; [M+1] = 399.2
19	 3-Amino-5-chloro-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.18 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.19 (br. s, 2H), 5.79 (br. s, 2H), 4.39 - 4.09 (m, 2H), 1.67 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.77; [M+1] = 415.1

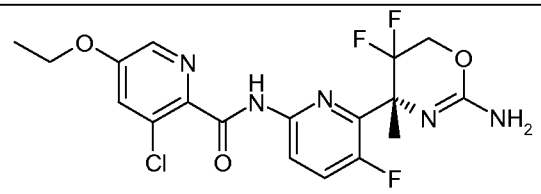
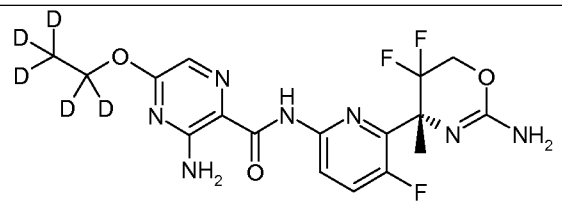
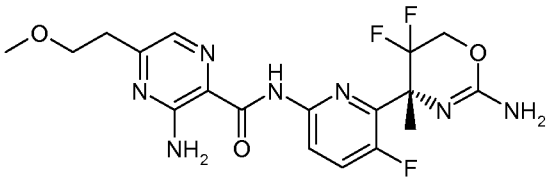
Example	Compound	^{1}H-NMR (solvent; δ)	MS[m/z; (M+1)$^+$]
20	 3-Chloro-pyridine-2-carboxylic acid[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, CDCl3): δ 10.44 (br. s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.46 (d, 1 H), 7.90 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 4.92 (br. s, 2H), 4.39 - 4.17 (m, 2H), 1.91 (br. s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.67; [M+1] = 400.1
21	 3-Chloro-5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, CDCl3): δ 10.45 (br. s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.47 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 4.47 - 4.24 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 1.95 (br. s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.80; [M+1] = 468.1

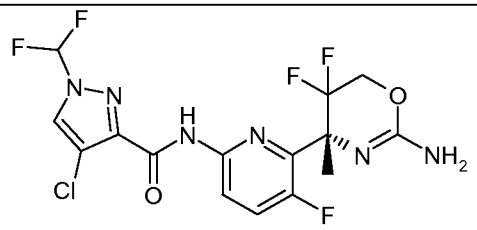
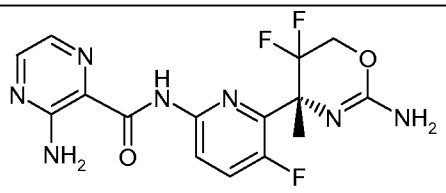
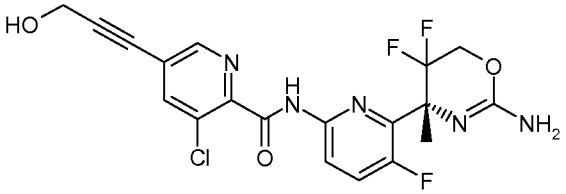
Examples 22 to 36: The compounds presented below in Table 5 were also prepared by a procedure analogous to that used in Example 7. Examples 26 and 27 were separated after the deprotection step by prep. TLC (DCM/MeOH 95:5).

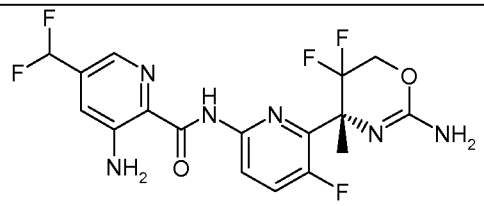
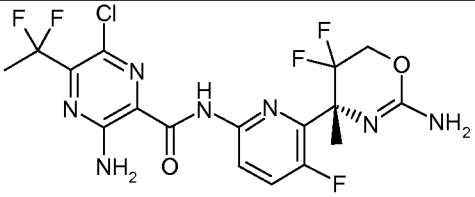
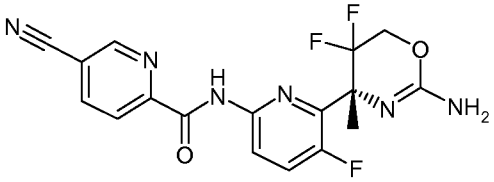
Table 5

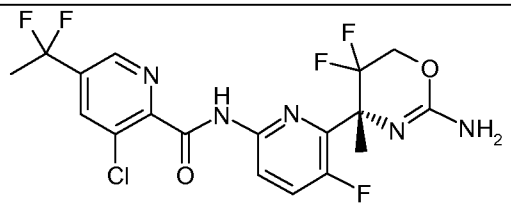
Example	Compound Structure	^{1}H-NMR (solvent; δ)	MS [m/z; $(M+1)^+$]
22	 3-Amino-5-difluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.44 (br. s, 1H), 8.28 - 8.13 (m, 2H), 8.02 - 7.84 (m, 3H), 6.98 (t, 1H, CHF2), 4.66 – 4.57 (m, 2H), 1.82 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.69; [M+1] = 432.2
23	 3-Amino-5-(2-chloro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.91 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.87 (br. s, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.83 (br. s, 1H), 4.66 - 4.53 (m, 2H), 4.40 - 4.14 (m, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 2H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.79; [M+1] = 460.1/462.1

Example	Compound Structure	^{1}H-NMR (solvent; δ)	MS [m/z; (M+1)$^+$]
24	 3-Chloro-5-(2,2-difluoro-ethoxy)-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.68 (s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.47 (t, 1H, CHF2), 4.69 - 4.51 (m, 2H), 4.43 - 4.17 (m, 2H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.79; [M+1] = 480.1/482.1
25	 3-Amino-5-(2-fluoro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.00 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.90 (br. S, 2H), 7.82 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.91 - 4.82 (m, 1H), 4.78 - 4.69 (m, 1H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 4.41 (br. s, 2H), 1.75 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.76; [M+1] = 444.2
26	 3-Chloro-5-fluoromethoxy-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.80 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (t, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.78 (br. s, 2H), 4.46 - 4.17 (m, 2H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.74; [M+1] = 448.1/450.2

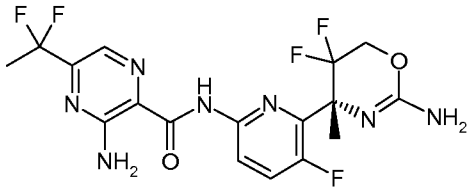
Example	Compound Structure	^{1}H-NMR (solvent; δ)	MS [m/z; (M+1)$^+$]
27	 3-Chloro-5-ethoxy-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.83 - 7.67 (m, 2H), 5.82 (br. s, 1H), 4.41 - 4.15 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.38 (t, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.81; [M+1] = 444.1/446.3
28	 3-Amino-5-(penta-deutero-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(600 MHz, DMSO-d_6): δ 9.90 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.90 (br. s, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.82 (br. s, 2H), 4.32 (q, 1H), 4.20 (q, 1H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.79; [M+1] = 431.3
29	 3-Amino-5-(2-methoxy-ethyl)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(600 MHz, DMSO-d_6): δ 10.16 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.62 (br. s, 2H), 5.85 (br. s, 1H), 4.34 (q, 1H), 4.22 (q, 1H), 3.71 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 1.67 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.69; [M+1] = 440.3

Example	Compound Structure	^{1}H-NMR (solvent; δ)	MS [m/z; $(M+1)^+$]
30	 4-Chloro-1-difluoromethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.27 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.14 - 8.01 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 - 7.68 (m, 2H), 4.33 (t, 2H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.74; [M+1] = 439.1/441.1
31	 3-Amino-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.22 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 2H), 5.85 (br. s, 2H), 4.42 - 4.15 (m, 2H), 1.68 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.60; [M+1] = 382.2
32	 3-Chloro-5-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.99 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 5.76 (br. s, 2H), 5.52 (t, 1H), 4.39 (d, 2H), 4.32 (br. s, 2H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.68; [M+1] = 454.2/456.1

Example	Compound Structure	^{1}H-NMR (solvent; δ)	MS [m/z; (M+1)$^+$]
33	 3-Amino-5-difluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.34 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.24 (br. s, 2 H), 7.14 (t, 1 H, CHF2), 5.80 (s, 2H), 4.39 - 4.14 (m, 2H), 1.67 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.74; [M+1] = 431.2
34	 3-Amino-6-chloro-5-(1,1-difluoro-ethyl)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.99 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.97 (br. s, 2H), 7.80 (dd, 1H), 5.83 (br. s, 2H), 4.43 - 4.17 (m, 2H), 2.05 (t, 3H), 1.68 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.81; [M+1] = 480.2/482.2
35	 5-Cyano-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(600 MHz, DMSO-d_6): δ 10.41 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 5.83 (br. s, 2H), 4.40 - 4.20 (m, 2H), 1.68 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} =0.66; [M+1] = 391.2

Example	Compound Structure	^{1}H-NMR (solvent; δ)	MS [m/z; (M+1)$^+$]
36	 3-Chloro-5-(1,1-difluoro-ethyl)-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide	(600 MHz, $CDCl_3$): δ 10.30 (br. s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.49 - 8.36 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 4.33 (br. s, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 2H), 2.04 (t, 3H), 1.85 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H8} =2.981; [M+1] = 464.0/466.0

Example 37: 3-Amino-5-(1,1-difluoro-ethyl)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide

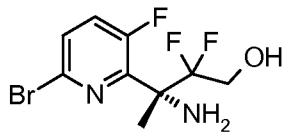


To a solution of 3-amino-6-chloro-5-(1,1-difluoro-ethyl)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide [Example 34] (54 mg, 0.113 mmol) in MeOH/THF (1:1, 10 ml) was added Pd/C 10% (BASF 4505 D/R E, 12 mg) and the mixture was set under an hydrogen atmosphere. After 2.5 h more Pd/C 10% (BASF 4505 D/R E, 11 mg) was added and the hydrogenation continued for another 2.5 h. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite, washed with MeOH and the solvent evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 9:1) to provide the title compound as yellow foam.

HPLC: Rt_{H2}= 0. 76 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 446.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.79 (dd, 1H), 5.82 (br. s, 1H), 4.44 - 4.14 (m, 2H), 2.00 (t, 3H), 1.68 (s, 3H)

Preparation of intermediates

Alternative synthesis of (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-butan-1-ol (Example 1 intermediate g):



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

To a solution of diisopropylamine (11.33 g, 112 mmol) in THF (200 ml) was added n-BuLi (44.8 ml, 2.5 mol/L in hexanes) below -50 °C. A solution of 2-bromo-5-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridine (25 g, 86 mmol) in THF (25 ml) was added to the LDA-solution at -78 °C in a drop wise manner below -65 °C. After 70 minutes at -78 °C DMA (10.49 ml, 112 mmol) was added drop wise in a fast manner to the deep red solution keeping the temperature below -57 °C. After 30 minutes the cooling bath was removed and the reaction mixture was allowed to reach -40 °C. The cold reaction mixture was poured on a mixture of 2M aq. HCl (160 ml) / water (200 ml) / brine (100 ml). Tert.-butyl methyl ether was added and the layers were separated. The organic phase was washed twice with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to give a yellow oil. The crude product (28.67 g) was used in the next step without purification.

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 10:1): R_f = 0.61;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.46 min; (98 % purity; ESI+-MS: m/z 332 $[(M+H)^+$,1Br]; 334);

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.59 (d, J=2.8 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.06 – 0.83 (m, 15H).

b) (R)-3-(6-Bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-3-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-butyric acid ethyl ester

a) A mixture of titantetraethoxide (25.07 g, 110 mmol), (R)-tert.-butylsulfinamide (13.32 g, 110 mmol) and 1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-ethanone (28.67 g, 85 mmol, 98 % pure) in THF (250 ml) was heated under a nitrogen atmosphere for 24 hours at 60 °C. The cold reaction mixture was then concentrated to remove ethanol. Dry toluene (2x150 ml) was added and removed in vacuo to minimize the content of ethanol. Finally dry THF (250 ml) was added.

b) The Reformatsky reagent was prepared in a separate flask: To a suspension of zinc (17.15 g, 262 mmol) and copper(I) chloride (1.256 g, 12.68 mmol) in dry THF (20 ml) were added 3 drops of trimethylchlorosilane under nitrogen to activate the zinc. After 10 minutes ethyl 2-bromo-2,2-difluoroacetate (51.5 g, 254 mmol) was added slowly by syringe between 25 and 35 °C. (Slightly exothermic with induction period) The reaction mixture was kept in an ultrasound bath for 45 minutes.

The sulfoximine solution was cooled to 0 °C and the Reformatsky reagent b) was quickly added to the sulfoximine solution a). The cooling bath was removed and stirring was continued at 50 °C for 4 h.

The cold reaction mixture was poured onto ice cold aqueous 5% sulfuric acid solution (300 ml) with gentle stirring. The suspension was diluted with water (150 ml) and TBME (500 to 1000 ml) and was stirred at rt for 30 min (pH about 3-4). The organic phase was washed thoroughly with plenty of water with backextraction of the aqueous phase. The organic phase was finally washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product (52.4 g brown-red oil, 65.3 % yield) was used in the next step without purification.

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 2:1): R_f = 0.46;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.53 min; (47 % purity; ESI+-MS: m/z 559 $[(M+H)^+$,1Br]; 561); main isomer;
LC-MS: Rt_{H1} = 1.55 min; (11.9 % purity; ESI+-MS: m/z 559 $[(M+H)^+$,1Br]; 561); minor isomer.

c) (R)-3-(6-Bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-3-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-butyric acid ethyl ester

Freshly ground KF (9.78 g, 168 mmol) was added to a solution of (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilanyl-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-3-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-butyric acid ethyl ester (52.34 g, 56.1 mmol, 60 % pure) and acetic acid (9.64 ml, 168mmol) in THF (200 ml). DMF (200 ml) was added and the suspension was stirred at rt. After 3 hours the reaction mixture was diluted with TBME and washed thoroughly with water, sat. sodium bicarbonate solution, water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The crude product (35.9 g yellowish-brown oil, 86 % yield, 60 % purity) was used in the next step without purification.

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 2:1): R_f = 0.30;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.10 min; (53 % purity; ESI+-MS: m/z 445 $[(M+H)^+$,1Br]; 447); main isomer;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.15 min; (7 % purity; ESI+-MS: m/z 445 [$(M+H)^+$,1Br]; 447); minor isomer.

d) (R)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2,difluoro-3-hydroxy-1-methyl-propyl]amide

To a solution of (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-3-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-butyric acid ethyl ester (35.9 g, 48.4 mmol) in THF (225 ml) was portion wise added lithiumborohydride (2.63 g, 121 mmol) with external cooling. The exothermic reaction was stirred ar rt for 60 min. Crushed ice and water was added carefully and the reaction mixture was diluted with TBME and neutralised with 2N HCl solution. The organic phase was washed with water and brine, dried over magnesium sulfate in the presence of charcoal, filtered and evaporated. The crude product (29.74 g brown-yellow sticky oil-resin) was used in the next step *without purification*.

TLC (cyclohexane/ethyl acetate 1:1): R_f = 0.30;

LC-MS: Rt_{H1} = 0.94 min; (83 % purity; ESI+-MS: m/z 403 [$(M+H)^+$,1Br]; 405); main isomer;
LC-MS: Rt_{H1} = 1.15 min; (14 % purity; ESI+-MS: m/z 403 [$(M+H)^+$,1Br]; 405); minor isomer.

e) (R)-3-Amino-3-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-butan-1-ol camphersulfonic acid salt

To a cold solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2,difluoro-3-hydroxy-1-methyl-propyl]amide (29.74 g, 61.2 mmol, 83 % pure) in methanol (150 ml) was added HCl/dioxane 4N (59.8 ml, 239 mmol). The reaction mixture was stirred for 2.5 hours at rt. The solvent was evaporated and to the residue was added TBME (300 ml) and crushed ice. The organic phase was extracted with water (3x200 ml, pH reajusted to about 2 with each extraction using 2N HCl solution). The aq. phase was washed with TBME and solid potassium carbonate was added. The free base was extracted with TBME and dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. 15.5 g brown oil. LC-MS crude Rt=0.43 min. (85 %, ES+ m/z 299, 301).

(+)-Campher sulfonic acid salt: (R)-3-Amino-3-(6-bromo-3-fluoro-pyridin-2-yl)-2,2-difluoro-butan-1-ol (13 g crude material, 36.52 mmol) and (+)-CSA monohydrate (9.13 g, 36.52 mmol) in acetone (230 ml) was heated until dissolution. The solution was cooled down to rt and kept 10 hrs at -20 °C. The solid was filtered and washed with ice cold acetone and dried at 70 °C for 2 hrs in a vacuum oven. 13.66 g white solid. (theoretical yield: 19.38 g: 70 %). LC-MS : Rt=0.45

min. (> 98 % purity, ES+ m/z 299, 301 weak signal). Chiral HPLC: Chiracel OD-H, 250x4.6 mm; heptane-ethanol-methanol 95:3:2, 1ml/min., Rt=14.188 min 90.76 %; Rt=16.17 min. 9.2 %: e.e. 82 %.

Recrystallization: 13.66 g was recrystallised from a mixture of hot acetone (220 ml) and ethanol (50 ml). Clear solution. The flask was kept at -20 °C over the weekend. The solid was filtered, washed with ice cold acetone and dried in a vacuum oven at 70 °C. White solid: 9.31 g. LC-MS Rt=0.45 min. (100 % pure, ES+ m/z 299, 301). Chiral HPLC: Chiracel OD-H, 250x4.6 mm; heptane-ethanol-methanol 95:3:2, 1ml/min., Rt=14.205 min 98.21 %; Rt=16.207 min. 1.7 %: e.e. 96.4 %. Free base: ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.76 - 7.70 (m, 2H), 5.29 (br. s, 1H, OH), 3.89 - 3.70 (dt, 2H, CH2), 1.59 (s, 3H).

Preparation of substituted acid building block intermediates

The substituted acid building blocks were either commercially available or can be prepared as described hereafter or in an analogous manner.

Acid-1: 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-trifluoro-ethanol (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 [28643-16-5] (600 mg, 3.2 mmol) 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_{H1}= 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 THF (20 ml) was added 1N sodium hydroxide (2.5 ml, 2.5 mmol) and the

mixture was stirred at room temperature over night. To the mixture were added 1N HCl (2.39 ml, 2.39 mmol) 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_{H1}= 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-2: 3-Amino-5-(2,2-difluoro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid

The title compound was prepared by an analogous procedure to Acid-1 using 2,2-difluoro-ethanol instead of 2,2,2-trifluoro-ethanol [Acid-1 step a)].

HPLC: Rt_{H2}= 0.60 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 220.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.51 (br. s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.43 (tt, 1H), 4.59 (td, 2H).

Acid-3: 3-Amino-5-(3-fluoro-propoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid

The title compound was prepared by an analogous procedure to Acid-1 using 3-fluoro-propan-1-ol instead of 2,2,2-trifluoro-ethanol [Acid-1 step a)] and lithium hydroxide instead of sodium hydroxide [Acid-1 step b)].

HPLC: Rt_{H1}= 0.60 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 216.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.98 (br. s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.82 (br. s, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.32 (t, 2H), 2.20 - 1.99 (m, 2H).

Acid-4: 3-Amino-5-(3-fluoro-propoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid

The title compound was prepared by an analogous procedure to Acid-1 using 2-methoxy-ethanol instead of 2,2,2-trifluoro-ethanol [Acid-1 step a)].

HPLC: Rt_{H1}= 0.53 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 214.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.49 (br. s, 1H), 7.54 (br. s, 2H), 7.51 (s, 1H), 4.49 - 4.33 (m, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.30 (s, 3H).

Acid-5: 3-Amino-5-(2-fluoro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid

a) 3-Amino-4-oxy-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

To a solution of 3-amino-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester [16298-03-6] (15 g, 98 mmol) in $CHCl_3$ (245 ml) was added mCPBA (26.6 g, 108 mmol) and the resulting mixture was heated up to reflux for 40 min. To complete the reaction, more mCPBA (2.5 g) was added and the reaction

was heated to reflux for another 40 min. The mixture was diluted in DCM/Chlorofom (1/1) and then saturated aq. $NaHCO_3$ was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted several times with DCM/Chloroform (1/1). The combined organic layers were dried with Na_2SO_4, filtered and evaporated to give a yellow solid. (12.6 g, 68% yield, 90% purity)

HPLC: Rt_{H1}= 0.33 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 170.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.48 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.70 (br. s, 2H), 3.89 (s, 3H).

b) 3-Acetylamino-5-oxo-4,5-dihydro-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

A solution of 3-amino-4-oxy-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (11.3 g, 66.8 mmol) in Ac_2O (150 ml, 1590 mmol) and AcOH (200 ml) was heated to 120 °C for 2 h, then the reaction was cooled to rt, the solvent was evaporated and co-evaporated with toluene. The resulting crude material was directly used in the next step without further purification.

HPLC: Rt_{H1}= 0.45 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 212.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.55 (br. s, 1H), 11.04 - 10.75 (m, 1H), 7.76 (br. s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

c) 3-Acetylamino-5-(2-fluoro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

To a solution of 3-acetylamino-5-oxo-4,5-dihydro-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (300 mg, 1.136 mmol, 80% purity) in dry THF (8 ml) under argon were added triphenylphoshine (119 mg, 0.455 mmol) and diethyl azodicarboxylate (DEAD, 0.072 ml, 0.455 mmol) at -10 °C. The reaction was stirred at -10 °C for 15 min and then 2-fluoro-ethanol (0.033 ml, 0.568 mmol) was added. The reaction was stirred at rt for 15 min. To complete the reaction, more triphenylphoshine (119 mg, 0.455 mmol) and DEAD (0.072 ml, 0.455 mmol) were added at -10 °C and the resulting mixture was stirred at -10 °C for 15 min before the addition of 2-fluoro-ethanol (0.033 ml, 0.568 mmol). The reaction was stirred for 100 min. More triphenylphoshine (119 mg, 0.455 mmol) and DEAD (0.072 ml, 0.455 mmol) were added at -10 °C and the resulting mixture was stirred at -10 °C for 15 min before the addition of 2-fluoroethanol (0.033 ml, 0.568 mmol). The reaction was stirred for another 2 h. Saturated aq. $NaHCO_3$ was added and the mixture was extracted with EtOAc, the combined organic layers were washed with aq. sodium chloride, filtered and dried with Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (DCM to DCM/EtOAc 9:1) to provide the title compound as yellow oil (300 mg).

HPLC: Rt_{H2}= 0.63 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 258.4; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.70 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.98 - 4.81 (m, 1H), 4.77 - 4.72 (m, 1H), 4.68 - 4.63 (m, 1H), 4.60 - 4.56 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

d) 3-Amino-5-(2-fluoro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

To a mixture of 3-acetylamino-5-(2-fluoro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (330 mg, 0.962 mmol) in dry MeOH (12 ml) was added sodium methoxide (52.0 mg, 0.962 mmol) at 0 °C. The resulting suspension was stirred at rt for 1 h. Saturated aq. NH_4Cl, was added and then mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried with Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (DCM to DCM/EtOAc 9:1) to provide the title compound as white solid (176 mg).

HPLC: Rt_{H2}= 0.62 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 216.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.56 (s, 1H), 7.50 (br. s, 2H), 4.87 - 4.79 (m, 1H), 4.74 - 4.67 (m, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 3.80 (s, 3H).

e) 3-Amino-5-(2-fluoro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid

To a solution of 3-amino-5-(2-fluoro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (176 mg, 0.818 mmol) in THF (6.8 ml) was added a solution of 1M NaOH (900 µl, 0.900 mmol). The reaction was stirred at rt for 48 h. A solution of 1M HCl (1096 µL, 1.096 mmol) was added, the mixture was evaporated to dryness and then co-evaporated with toluene to give a light purple solid (212 mg). The crude material was used directly for the coupling reactions.

HPLC: Rt_{H2}= 0.50 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 202.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.52 (br. s, 1H), 7.56 (br. s, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.83 (dd, 1H), 4.71 (dd, 1H), 4.60 – 4.54 (m, 1H), 4.50 (dd, 1H).

<u>Acid-6:</u> 3-Amino-5-(2-chloro-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid

The title compound was prepared by an analogous procedure to Acid-5 using 2-chloro-ethanol instead of 2-fluoro-ethanol [Acid-5 step c)], adding more 1M NaOH (200 µl, 0.200 mmol) after 48 h of stirring in step e).

HPLC: Rt_{H2}= 0.62 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 218.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.45 (br. s, 1H), 7.69 (br s, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.59 - 4.46 (m, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 2H).

<u>Acid-7:</u> 3-Amino-5-penta-deutero-ethoxy-pyrazine-2-carboxylic acid

The title compound was prepared by an analogous procedure to Acid-5 using penta-deutero-ethanol instead of 2-fluoro-ethanol [Acid-5 step c)], applying a reaction time of 24 h after the second addition of triphenylphosphine, DEAD and penta-deutero-ethanol instead of 1 h in step c).

HPLC: Rt_{H2}= 0.58min; ESIMS $[M+H]^+$ = 189.1 ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.43 (br. s, 1H), 7.52 (br. s, 2H), 7.46 (s, 1H).

Acid-8: 3-Amino-5-[2-(tert-butoxycarbonyl-methyl-amino)-ethoxy]-pyrazine-2-carboxylic acid

The title compound was prepared by an analogous procedure to Acid-5 using tert-butyl 2-hydroxyethyl-methyl-carbamate [57561-39-4] instead of 2-fluoro-ethanol [Acid-5 step c)], applying a reaction time of 24 h after the third addition of triphenylphosphine, DEAD and 2-hydroxyethyl-methyl-carbamate instead of 2 h in step c). In step e) a second and a third addition of 1M NaOH (106 µl, 0.106 mmol) after 72 h and after 144 h were done, involving the quenching of 1M HCl (539 µl, 0.539 mmol).

HPLC: Rt_{H2}= 0.82 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 313.1 ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, main rotamer): δ 7.32 (br. s, 1H), 4.34 (br. s, 2H), 3.55 (br. s, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.29 (br. s, 9H).

Acid-9: 3-(di-tert-Butoxycarbonyl-amino)-5-difluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid

a) 3-Amino-5-vinyl-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

To a mixture of 3-amino-5-chloro-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (GB 1248146, 161 mg 0.86 mmol), tributyl(vinyl)tin (0.352 ml, 1.204 mmol) and lithium chloride (102 mg, 2.498 mmol) in DMF (4 ml) was added $PdCl_2(PPh_3)_2$ (30.2 mg, 0.043 mmol) and the mixture was heated to 85 °C for 2.5 h. After cooling to room temperature water was added and the mixture was 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 1:9) to provide the title compound as yellow solid.

HPLC: Rt_{H4}= 0.71 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 179.9; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04 (s, 1H), 7.35 (br. s, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.70 (d, 1H), 3.84 (s, 3H).

b) 3-(di-tert-Butoxycarbonyl-amino)-5-vinyl-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

To an ice cooled solution of 3-amino-5-vinyl-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (1.28 g, 7.14 mmol) in DCM (45 ml) was added Boc_2O (8.58 g, 39.3 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 30 min, then the mixture was heated to 40 °C for 4 h. After cooling to room temperature water was added and the mixture was extracted with DCM. The combined organic layers were washed with 0.5N HCl and saturated aq. NaCl, dried with Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane+5% NEt_3 to EtOAc+5% NEt_3) to provide the title compound as yellow solid.

HPLC: Rt_{H1}= 1.15 min; ESIMS $[M\text{-}Boc]^+$ = 280.3; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.93 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.51 (dd, 1H), 5.86 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.34 (s, 18 H).

c) 3-(di-tert-Butoxycarbonyl-amino)-5-formyl-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

A mixture of 3-(di-tert-butoxycarbonyl-amino)-5-vinyl-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (1 g, 2.64 mmol) and sodium bicarbonate (0.332 g, 3.95 mmol) in DCM (45 ml) and MeOH (15 ml) was cooled to -78 °C and purged with oxygen for 5 min. The reaction mixture was treated with ozone for 40 min until the mixture turned blue. The reaction mixture was purged with oxygen for 10 min and with nitrogen for 10 min, then dimethyl sulfide (0.487 ml, 6.59 mmol) was added at -78 °C and the mixture was allowed to warm to room temperature. The mixture was diluted with DCM and washed with 10% aq. sodium thiosulfate. The aq. layer was extracted with DCM and the combined organic layers were dried with Na_2SO_4 and evaporated to provide the title compound as yellow oil. The compound was used for the next step without further purification.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.07 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.36 (s, 18H).

d) 3-(di-tert-Butoxycarbonyl-amino)-5-difluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

To an ice cooled solution of 3-(di-tert-butoxycarbonyl-amino)-5-formyl-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (550 mg, 1.44 mmol) in DCM (20 ml) was added dropwise within 1 h Deoxofluor (50% in THF, 0.798 ml, 4.33 mmol). Stirring was continued at 0 °C for 2.5 h then the reaction mixture was allowed to room temperature over night. Saturated aq. sodium bicarbonate was added and the mixture extracted with EtOAc, the combined organic layers were washed with sat. 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+5% NEt_3 / EtOAc+5% NEt_3 1:1) to provide the title compound as colorless solid.

HPLC: Rt_{H1}= 1.14 min; ESIMS $[2M+Na]^+$ = 829.6; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9.14 (s, 1H), 7.26 (t, 1H, CHF2), 3.92 (s, 3H), 1.33 (s, 18H).

e) 3-(di-tert-Butoxycarbonyl-amino)-5-difluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid

To a solution of 3-(di-tert-butoxycarbonyl-amino)-5-difluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (75 mg, 0.186 mmol) in THF (2 ml) was added dropwise 1N NaOH (0.205 ml, 0.205 mmol) and the reaction mixture was stirred for 1.5 h. To the mixture was added 1N HCl (0.186 ml, 0.186 mmol) after stirring for 5 min toluene was added and the solvents were evaporated to provide the title compound together with sodium chloride as colorless solid. The mixture was used for coupling reactions without further purification.

HPLC: Rt_{H4}= 0.89 min; ESIMS $[M-Boc]^+$ = 290.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.30 (br. s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.25 (t, 1H, CHF2), 1.33 (s, 18H).

<u>Acid-10:</u> 3-Amino-5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid

a) 3-Amino-5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

To a solution of 3-methoxy-propyne (421 mg, 6 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (84 mg, 0.12 mmol), copper(I) iodide (23 mg, 0.12 mmol) and NEt_3 (1.17 ml, 8.4 mmol) in THF (10 ml) under Argon was added 3-amino-5-bromo-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (277 mg, 1.2 mmol) and the mixture was heated to 80 °C for 5 h. At 0 °C water (12 ml) was added and the mixture was extracted with EtOAc, the combined organic layers were washed with half-saturated aq. sodium chloride, 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 orange solid.

HPLC: Rt_{H1}= 0.67 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 221.1; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7.85 (d, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.33 (s, 3H).

b) 3-Amino-5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid

To a solution of 3-amino-5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (263 mg, 1.2 mmol) in THF (6 ml) was added 1N lithium hydroxide (1.32 ml, 1.32 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. To the mixture was added 1N HCl (1.2 ml, 1.2 mmol) at 0 °C, after stirring for 5 min toluene was added and the solvents were evaporated

to provide the title compound together with lithium chloride as an off-white solid. The mixture was used for coupling reactions without further purification.

HPLC: Rt_{H1}= 0.45 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 207.2; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7.84 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.92 (br. s., 1H), 4.35 (s, 2H), 3.33 (s, 3H).

Acid-11: 3-Chloro-5-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid

The title compound was prepared by an analogous procedure to Acid-xx using 5-bromo-3-chloro-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester instead of 3-amino-5-bromo-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester and 2-prop-2-ynyloxy-tetrahydro-pyran instead of 3-methoxy-propyne [Acid-xx step a)].

HPLC: Rt_{H2}= 0.68 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 296.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.02 (br. s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 4.84 (br. s, 1H), 4.66 - 4.36 (m, 2H), 3.85 - 3.64 (m, 1H), 3.58 - 3.41 (m, 1H), 1.80 - 1.61 (m, 2H), 1.60 - 1.41 (m, 4H)

Acid-12: 3-Chloro-5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid

To a solution of 3-methoxy-propyne (421 mg, 6 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (84 mg, 0.12 mmol), copper(I) iodide (23 mg, 0.12 mmol) and NEt_3 (1.17 ml, 8.4 mmol) in THF (10 ml) under Argon was added 3-chloro-5-bromo-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (284 mg, 1.2 mmol) and the mixture was heated to 80 °C for 5 h. At 0 °C water (12 ml) was added and the mixture was extracted with EtOAc. The aq. Phase was acidified to pH 1 by addition of 1N HCl, extracted with DCM. The combined DCM extracts were washed with half-saturated aq. sodium chloride, dried with Na_2SO_4 and evaporated to provide the title compound as an off-white solid, which was used for coupling reactions without further purification.

HPLC: Rt_{H1}= 0.49 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 226.3; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 14.02 (br. s., 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.33 (s, 3H).

Acid-13: 3-Amino-5-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid

a) 3-Amino-5-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

The title compound was prepared by an analogous procedure to Acid-10 using tert-butyl-dimethyl-prop-2-ynyloxy-silane instead of 3-methoxy-propyne [Acid-10 step a)].

HPLC: Rt_{H1}= 1.23 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 321.2; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7.81 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.78 (br. s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

b) 3-Amino-5-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

To a solution of 3-amino-5-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (711 mg, 2.22 mmol) in DCM (6 ml) was added 10.2 ml TFA (133 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature for 17 h. To the mixture was added toluene (18 ml) and the solvents were evaporated. The residue was dissolved in EtOAc (66 ml) and washed with aq. 1M Na_2CO_3 solution, the aq. Phase was extracted back with EtOAc. The combined organic layers were washed with half-saturated aq. sodium chloride, dried with Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 94:6) to provide the title compound as an off-white solid.

HPLC: Rt_{H1}= 0.50 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 207.1; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7.82 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.77 (br s, 2H), 5.43 (br. s, 1H), 4.32 (s, 2H).

c) 3-Amino-5-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid

To a solution of 3-amino-5-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (297 mg, 1.44 mmol) in THF (10 ml) was added 1N lithium hydroxide and the mixture was vigorously stirred at room temperature for 4.5 h. To the mixture was added 4N HCl (0.47 ml, 1.87 mmol), after dilution with toluene the solvent was evaporated, the residue was suspended in toluene and evaporated (twice). The residue was suspended in TBME/hexane, filtered and the solid dried under reduced pressure at 50 °C to provide the title compound together with lithium chloride as a brown solid. The mixture was used for coupling reactions without further purification.

HPLC: Rt_{H5}= 1.93 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 193.0; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7.83 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.94 (br. s, 1H), 4.33 (s, 2H).

<u>Acid-14:</u> 3-Amino-5-difluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid

a) 5-Difluoromethyl-3-nitro-pyridine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound was prepared by an analogous reaction sequence to Acid-9 using 5-bromo-3-nitro-pyridine-2-carboxylic acid instead of 3-amino-5-chloro-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester in step a) and omitting step b).

HPLC: Rt_{H1}= 1.07 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 275.3; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9.18 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.31 (t, 1H, CHF2), 1.55 (s, 9H).

b) 5-Difluoromethyl-3-nitro-pyridine-2-carboxylic acid

In a mixture of 5 ml DCM and 2.5 ml TFA was dissolved 345 mg (1.26 mmol) 5-difluoromethyl-3-nitro-pyridine-2-carboxylic acid tert-butyl ester and the reaction mixture was stirred for 4 h. Toluene was added and the solvents were evaporated to provide the title compound as colorless solid.

HPLC: Rt_{H1}= 0.31 min; ESIMS $[2M-H]^-$ = 435.3; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 14.59 (br. s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.31 (t, 1H, CHF2).

c) 3-Amino-5-difluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid

To a solution of 265 mg (1.22 mmol) 5-difluoromethyl-3-nitro-pyridine-2-carboxylic acid in EtOH was added 50 mg Raney-Nickel (Degussa B113W) and the reaction mixture was kept shaking under a hydrogen atmosphere for 16 h. The catalyst was filtered off (Celite) and washed with EtOH and the filtrate was evaporated to provide the title compound as off-white solid.

HPLC: Rt_{H1}= 0.34 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 189.2; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7.98 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, CHF2), 7.02 (br. s, 2H).

Acid-15: 3-Chloro-5-(2,2-difluoro-ethoxy)-pyridine-2-carboxylic acid

a) 3-Chloro-5-(2,2-difluoro-ethoxy)-pyridine-2-carbonitrile

To a solution of 3-chloro-5-hydroxy-pyridine-2-carbonitrile [1262860-70-7] (0.200 g, 1.23 mmol) in THF (15 ml) was added at 0 °C 2,2-difluoro-ethanol (0.123 g, 1.48 mmol) and triphenylphosphine (0.484 g, 1.84 mmol). After stirring for 10 min at 0 °C DIAD (0.373 g, 1.84 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 2 h at 0 °C followed by 16 h at 25 °C. The reaction mixture was concentrated and the title compound was obtained after CombiFlash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc 20:1 to 1:1) as a colorless oil.

TLC (hexane-EtOAc 1:1): Rf = 0.61; UPLC Rt_{H6}= 0.965 min; ESIMS: 217 $[(M-H)^-]$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.12 (tt, 1H), 4.31 (dt, 2H).

b) 3-Chloro-5-(2,2-difluoro-ethoxy)-pyridine-2-carboxylic acid

To a solution of 3-Chloro-5-(2,2-difluoro-ethoxy)-pyridine-2-carbonitrile (0.202 g, 0.878 mmol) in dioxane (4 ml) was added 4N NaOH (2.2 ml, 8,8 mmol) and the resulting reaction mixture was stirred for 28 h at 85 °C. The reaction mixture was diluted with water and extracted with EtOAc. The aqueous phase was acidified with 4N HCl and evaporated to dryness. The title compound was extracted with DCM/MeOH (9/1), pushed through a plug of Celite and was obtained after evaporation as a light yellow solid.

UPLC Rt_{H6}= 0.655 min; ESIMS: 236 [$(M-H)^-$]; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.31 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.23 (tt, 1H), 4.44 (dt, 2H); ^{19}F-NMR (400 MHz, CD_3OD) 128.0 (dt, 2F).

Acid-16: 3-Chloro-5-fluoromethoxy-pyridine-2-carboxylic acid

a) 2,3-Dichloro-5-fluoromethoxy-pyridine

To a solution of 5,6-dichloro-pyridin-3-ol [11860-92-9] (500 mg, 3.05 mmol) and K_2CO_3 (632 mg, 4.57 mmol) in dry ACN (12 ml) was added fluoro-iodomethane (1.156 ml, 9.15 mmol) at 0 °C. The light yellow suspension was stirred for 5 min at 0 °C and then heated up to 120 °C for 30 min. Saturated aq. NH_4Cl was added, followed by EtOAc. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried with Na_2SO_4, filtered and evaporated to give a brown oil. The crude material was directly used in the next step without further purification.

HPLC: Rt_{H2}= 0.95 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 198.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.31 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.91 (s, 1H).

b) 3-Chloro-5-fluoromethoxy-pyridine-2-carbonitrile

To a solution of 2,3-dichloro-5-fluoromethoxy-pyridine (1.18 g, 6.02 mmol) in dry DMF (14.00 ml) were added Zinc cyanide (0.341 g, 2.90 mmol) and Zinc powder (3.94 mg, 0.060 mmol). The suspension was flushed with Argon (3x). Then tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.570 g, 0.494 mmol) was added. The reaction was heated to 145 °C for 2 h. Water was added and the aqueous layer was extracted twice with Et_2O.The combined organic layers were washed with brine, dried with Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane to cyclohexane/EtOAc 7:3) to provide the title compound as yellow oil (515 mg).

HPLC: Rt_{H2}= 0.81 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 187.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.61 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.02 (s, 1H).

c) 3-Chloro-5-fluoromethoxy-pyridine-2-carboxylic acid

To a solution of 3-chloro-5-fluoromethoxy-pyridine-2-carbonitrile (80 mg, 0.429 mmol) in EtOH (2.4 ml) was added 1M NaOH (1.21 ml, 1.201 mmol) and the resulting solution was stirred at 70 °C over night. To complete the reaction, more 1M NaOH (1.2 ml, 1.201 mmol) was added and the reaction was stirred at 70 °C for 8 h. More 1M NaOH (1.2 ml, 1.201 mmol) was added and the reaction was stirred over night. Then 1M HCl (3.45 ml, 3.45 mmol) was added. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried with Na_2SO_4, filtered and evaporated to give a light pink solid. Mixture of 80 mg, 35% of 3-chloro-5-fluoromethoxy-pyridine-2-carboxylic acid, 38% of 3-chloro-5-ethoxy-pyridine-2-carboxylic acid.

3-Chloro-5-fluoromethoxy-pyridine-2-carboxylic acid:

HPLC: Rt_{H2}= 0.42 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 206.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.36 (br. s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.96 (s, 1H).

3-Chloro-5-ethoxy-pyridine-2-carboxylic acid:

HPLC: Rt_{H2}= 0.59 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 202.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.66 (br. s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 4.21 (q, 2H), 1.36 (t, 3H).

The crude mixture of acids was used for the couling reaction without further purification.

Acid-17: 3-Amino-5-(2-methoxy-ethyl)-pyrazine-2-carboxylic acid

a) 3-Amino-5-((Z)-2-ethoxy-vinyl)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

A mixture of 3-amino-5-chloro-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester [28643-16-5] (2 g, 10.66 mmol), lithium chloride (1.582 g, 37.3 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.748 g, 1.066 mmol) and tributyl-((Z)-2-ethoxy-vinyl)-stannane (6.42 ml, 19.19 mmol) in DMF (104 ml) under argon was heated at 80 °C bath temperature for 1.5 h. A saturated. aq. NH_4Cl was added and the mixture was extracted with MTBE, then once with EtOAc/THF 3/1. The combined organic layer was washed with brine, dried with Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane to cyclohexane/EtOAc 1:9) to provide the title compound as yellow oil (1.96 g).

HPLC: Rt_{H2}= 0.69 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 225.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.42 (s, 1H), 7.18 (br. s, 2H), 6.88 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.32 (t, 3H).

b) 3-Amino-5-(2,2-dimethoxy-ethyl)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

A solution of 3-amino-5-((Z)-2-ethoxy-vinyl)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (220 mg, 0.986 mmol) in 3M HCl in MeOH (210 µl, 6.90 mmol) was heated at 55 °C over night. A solution of 10% of $NaHCO_3$ was added the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried with Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to obtain a brown soild (141 mg). The crude material was directly used in the next step without further purification.

HPLC: Rt_{H1}= 0.59 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 242.2.

c) 3-Amino-5-(2-methoxy-vinyl)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

To a solution of 3-amino-5-(2,2-dimethoxy-ethyl)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (300 mg, 1.244 mmol) and Et_3N (1.213 ml, 8.70 mmol) in DCM (10 ml) at -10 °C was added dropwise timethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.809 ml, 4.48 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 100 min. A saturated solution of $NaHCO_3$ was added and the mixture was extracted twice with DCM. The combined organic layers were washed with NH_4Cl solution and brine, dried with Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to obtain a brown oil (560 mg). The resulting crude material (mixture of E and Z) was directly used in the next step without further purification.

HPLC: Rt_{H1}= 0.63 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 210.1.

d) 3-Amino-5-(2-methoxy-ethyl)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

A solution of 3-amino-5-(2-methoxy-vinyl)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (260 mg, 1.24 mmol) and Pd/C 10% (50mg) in EtOH (10 ml) was stirred at rt and under an atmosphere of hydrogen for 17 h. To complete the reaction, more Pd/C 10% (84 mg) was added and the reaction was stirred under an atmosphere of hydrogen for 37 h. The suspension was filtered off and washed with EtOH and then residual solution was evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 9:1) to provide the title compound as yellow solid (147 mg).

HPLC: Rt_{H2}= 0.54 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 212.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.84 (s, 1H), 7.31 (br. s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.87 (t, 3H).

e) 3-Amino-5-(2-methoxy-ethyl)-pyrazine-2-carboxylic acid

To a solution of 3-amino-5-(2-methoxy-ethyl)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (147 mg, 0.696 mmol) in THF (14 ml) was added 1M NaOH (1.74 ml, 1.74 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. 1M HCl (1.601 ml, 1.601 mmol) was added to the reaction mixture. The resulting mixture was evaporated and co-evaporated with toluene. The resulting crude material was directly used in the coupling step without further purification.

HPLC: Rt_{H2}= 0.41 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 198.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.68 (s, 1H), 7.62 (br. s, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.81 (t, 3H).

Acid-18: 3-Amino-6-chloro-5-(1,1-difluoro-ethyl)-pyrazine-2-carboxylic acid

a) 3-Amino-6-chloro-5-(1-ethoxy-vinyl)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

A mixture of 3-amino-5,6-dichloro-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester [1458-18-0] (600 mg, 2.62 mmol), lithium chloride (389 mg, 9.17 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (184 mg, 0.262 mmol) and tributyl-(1-ethoxy-vinyl)-stannane [97674-02-7] (1.6 ml, 4.50 mmol) in DMF (27 ml) under argon was heated at 80 °C bath temperature for 3 h and 50 min. Saturated aq. NH_4Cl was added and the mixture was extracted with MTBE (3x). The combined organic layers were washed with brine, dried with Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane to cyclohexane/EtOAc 7:3) to provide the title compound as yellow solid (433 mg).

HPLC: Rt_{H2}= 0.94 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 258.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.59 (br. s, 2H), 4.64 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 3.91 (q, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.31 (t, 2H).

b) 5-Acetyl-3-amino-6-chloro-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

A solution of 3-amino-6-chloro-5-(1-ethoxy-vinyl)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (46 mg, 0.190 mmol) and para-toluenesulfonic acid monohydrate (73.8 mg, 0.388 mmol) in THF (2.85 ml) was stirred at rt for 1 h. Saturated aq. $NaHCO_3$ was added and the mixture was extracted twice with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried with Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to obtain a yellow solid (46 mg). This material was used for the next step without further purification.

HPLC: Rt_{H2}= 0.73 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 230.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.70 (br. s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

c) 3-Amino-6-chloro-5-(1,1-difluoro-ethyl)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester

To a cloudy yellow solution of 5-acetyl-3-amino-6-chloro-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (178 mg, 0.775 mmol) in dry DCM (7.75 ml) was added Deoxofluor 50% in toluene (858 µl, 2.326 mmol). The reaction was stirred at rt over the weekend. More Deoxofluor 50% in toluene was added (six times 858 µL, 2.326 mmol) within 3 days to complete the reaction. Saturated aq. $NaHCO_3$ was added and the mixture was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with aq. citric acid, dried with Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane to cyclohexane/EtOAc 7:3) to provide the title compound as yellow solid (136 mg).

HPLC: Rt_{H2}= 0.91 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 252.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.75 (br. s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.02 (t, 3H).

d) 3-Amino-6-chloro-5-(1,1-difluoro-ethyl)-pyrazine-2-carboxylic acid

To a solution of 3-amino-6-chloro-5-(1,1-difluoro-ethyl)-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (136 mg, 0.541 mmol) in THF (5.40 ml) was added 1M LiOH (595 µl, 0.595 mmol) at 0 °C. The resulting brown solution was warmed up to rt for 5 h. More 1M LiOH (95 µl, 0.095 mmol) was added at 0 °C and the reaction was stirred at rt for 1 h. Then 1M HCl (632 µl, 0.632 mmol) was added and then the resulting mixture was evaporated to dryness. The resulting crude material was directly used in the coupling step without further purification.

HPLC: Rt_{H2}= 0.63 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 238.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.69 (br. s, 1H), 7.75 (br. s 2H), 2.02 (t, 3H).

<u>Acid-19:</u> 3-Chloro-5-(1,1-difluoro-ethyl)-pyridine-2-carboxylic acid

a) 3-Chloro-5-(1-ethoxy-vinyl)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

To a solution of 5-bromo-3-chloro-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester [1458-18-0] (376 mg, 1.5 mmol) in dioxane (3.7 ml) was added tributyl-(1-ethoxy-vinyl)-stannane [97674-02-7] (596 mg, 1.65 mmol), the solution was degassed and flushed with nitrogen (3x), $Pd(PPh_3)_4$ (87 mg, 0.075 mmol) was added, after degassing and flushing with nitrogen the mixture was heated to reflux for 4 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc and treated with 10% aq. KF, the precipitate was filtered off and the layers were separated. The aq. Phase was extracted with EtOAc, the combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc 12:1 to 6/1) to provide the title compound as yellow solid.

HPLC: Rt_{H7}= 2.822 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 242.0/244.0; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8.91 - 8.78 (m, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.93 (q, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.37 (t, 3H).

b) 5-Acetyl-3-chloro-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

To a solution of 3-chloro-5-(1-ethoxy-vinyl)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (359 mg, 1.485 mmol) in THF (3.6 ml) was added para-toluenesulfonic acid monohydrate (565 mg, 2.97 mmol) and the mixture was stirred for 1 h. The reaction mixture was diluted with TBME and sat. aq. $NaHCO_3$, the layers were separated and the aq. Phase was extracted with TBME. The combined organic layers were washed with sat. aq. $NaHCO_3$ and sat. aq. NaCl, dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc 9:1 to 6/1) to provide the title compound as yellow solid.

HPLC: Rt_{H8}= 2.604 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 214.0/216.0; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 - 8.99 (m, 1H), 8.63 - 8.46 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

c) 3-Chloro-5-(1,1-difluoro-ethyl)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

To a solution of 5-acetyl-3-chloro-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (278 mg, 1.30 mmol) in DCM (2.8 ml) was added Deoxofluor® (50 w-% in toluene, 1.44 ml, 3.9 mmol) and the reaction mixture was stirred protected from sunlight at rt for 6 h, more Deoxofluor® (50 w-% in toluene, 1.44 ml, 3.9 mmol) was added and the mixture was stirred over night. The reaction mixture was poured on cold sat. aq. $NaHCO_3$ (strong gas evolution), TBME was added and the layers were separated. The aq. phase was extracted with TBME, the combined TBME layers were washed with sat. aq. $NaHCO_3$, sat. aq. NaCl, dried with $MgSO_4$, filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc 95:5 to 93/7) to provide the title compound as colorless oil.

HPLC: Rt_{H8}= 3.140 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 236.0/238.0; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8.84 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.07 (t, 3H).

d) 3-Chloro-5-(1,1-difluoro-ethyl)-pyridine-2-carboxylic acid

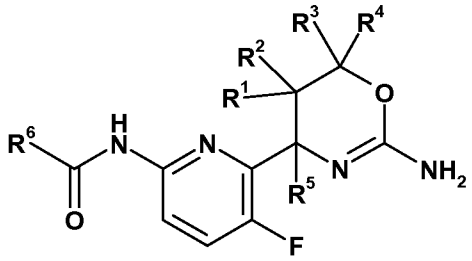
To a solution of 3-chloro-5-(1,1-difluoro-ethyl)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (272 mg, 1.154 mmol) in THF (6 ml) was added LiOH (30.4 mg, 1.27 mmol) in water (0.5 ml) and the mixture was stirred for 3.5 h. To the mixture was added 6N HCl (0.212 ml, 1.27 mmol) and the

solvent was evaporated. The residue was taken up in toluene and evaporated (2x) to provide the title compound as colorless solid together with LiCl. This material was directly used in the coupling step without further purification.

HPLC: Rt_{H5}= 2.743 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 222.0/224.0; ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8.76 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 3.37 (br. s, 1H), 2.06 (t, 3H).

Claims

1. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,



(I),

wherein

R^1 and R^2 are independently hydrogen or halogen;

R^3 and R^4 are independently hydrogen or C_{1-3}alkyl; or R^3 and R^4 taken together are cyclopropyl; or R^1 and R^4 are hydrogen and R^2 and R^3 taken together are $-CH_2-O-CH_2-$;

R^5 is C_{1-3}alkyl, halogen-C_{1-3}alkyl or C_{1-3}alkoxy-C_{1-3}alkyl; and

R^6 is phenyl or a 5- or 6-membered monocyclic heteroaryl comprising 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from N, O and S, and wherein said phenyl or heteroaryl is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from halogen, cyano, amino, hydroxy, C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkylthio, halogen-C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxy, 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}alkoxy-C_{2-4}alkenyl, C_{1-4}alkoxy-C_{2-4}alkynyl, hydroxy-C_{1-4}alkyl, hydroxy-C_{2-4}alkenyl and hydroxy-C_{2-4}alkynyl.

2. A compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 and R^2 are both fluoro.

3. A compound according to Claim 1 or Claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^3 and R^4 are both hydrogen.

4. A compound according to any one of Claims 1 to 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^5 is methyl.

5. A compound according to any one of Claims 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^6 is a 6-membered monocyclic heteroaryl comprising 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from N, O and S, and wherein said phenyl or heteroaryl is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from halogen, cyano, amino, hydroxy, C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkyl, halogen-C_{1-4}alkylthio, halogen-C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkoxy and C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkylthio.

6. A compound according to any one of Claims 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^6 is a pyridin-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 group relative to the amide linker and wherein the substituents are independently selected from halogen, cyano, amino, hydroxy, methyl, trifluoromethyl, methoxy and trifluoromethoxy.

7. A compound according to Claim 1 which is selected from:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3-Amino-5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

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

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

3-Amino-5-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

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

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

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

3-Chloro-5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

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

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

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

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

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

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

3-Amino-5-(penta-deutero-ethoxy)-pyrazine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

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

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

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

3-Chloro-5-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide;

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

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

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

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

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

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

8. A compound according to Claim 1 which is 5-cyano-3-methyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3] oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide.

9. A compound according to Claim 1 which is 3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-5-fluoro-pyridin-2-yl]-amide.

10. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of Claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as active pharmaceutical ingredient in association with at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

11. A compound according to any one of Claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

12. A compound according to any one of Claims 1 to 9, 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 any one of Claims 1 to 9, 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 combination comprising a therapeutically effective amount of a compound according to any one of Claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a second drug substance, for simultaneous or sequential administration.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2012/054269

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D413/14 A61K31/5355 A61P3/04 A61P3/10 A61P9/12 A61P25/28
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011/069934 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; SIENA BIOTECH SPA [IT]; BANNER DAVID [CH]; GUB) 16 June 2011 (2011-06-16) cited in the application the whole document -----	1-14
Y	EP 2 147 914 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 27 January 2010 (2010-01-27) the whole document; in particular the activity of the compounds 563 (cf., page 173) and 594 (cf., page 178) according to table 140 (cf., pages 195-196) -----	1-14
A	EP 2 360 155 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 24 August 2011 (2011-08-24) the whole document; in particular, pages 28-29, the (equivalency of the) groups A14, A19, and A20 -----	1-14

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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 application or patent 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 November 2012	12/12/2012

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	Fink, Dieter

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2012/054269

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/128058 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BANNER DAVID [CH]; HILPERT HANS [CH]; HUMM ROL) 11 November 2010 (2010-11-11) the whole document -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2012/054269

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011069934 A1	16-06-2011	AR 079327 A1	18-01-2012
		AU 2010330031 A1	07-06-2012
		CA 2776727 A1	16-06-2011
		CN 102712609 A	03-10-2012
		CO 6541656 A2	16-10-2012
		EP 2509965 A1	17-10-2012
		KR 20120104598 A	21-09-2012
		TW 201124408 A	16-07-2011
		US 2011144097 A1	16-06-2011
		WO 2011069934 A1	16-06-2011
EP 2147914 A1	27-01-2010	AU 2008245082 A1	06-11-2008
		CA 2683887 A1	06-11-2008
		CN 101687827 A	31-03-2010
		EP 2147914 A1	27-01-2010
		KR 20100017255 A	16-02-2010
		RU 2009143333 A	27-05-2011
		TW 200902526 A	16-01-2009
		US 2010075957 A1	25-03-2010
		US 2012172355 A1	05-07-2012
		WO 2008133274 A1	06-11-2008
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 2010128058 A1	11-11-2010	AR 076754 A1	06-07-2011
		AU 2010244470 A1	01-12-2011
		CA 2760343 A1	11-11-2010
		CN 102421760 A	18-04-2012
		EP 2427437 A1	14-03-2012
		JP 2012526076 A	25-10-2012
		KR 20120061069 A	12-06-2012
		SG 175940 A1	29-12-2011
		TW 201043612 A	16-12-2010
		US 2010286158 A1	11-11-2010
		WO 2010128058 A1	11-11-2010

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
28 de febrero de 2013 (28.02.2013)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT **WO 2013/027188 A1**

(51) Clasificación Internacional de Patente:
C07D 413/14 (2006.01) ***A61P 3/10*** (2006.01)
A61K 31/5355 (2006.01) ***A61P 9/12*** (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) ***A61P 25/28*** (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/IB2012/054269

(22) Fecha de Presentación Internacional:
23 de agosto de 2012 (23.08.2012)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad

61/527,172	25-agosto-2011 (25.08.2011)	US
61/665,395	28-junio-2012 (28.08.2011)	US

(71) Solicitante *(para todos los Estados (Países) designados excepto US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes *(para US solamente)*: **LUEOEND, Rainer Martin** [CH/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). **MACHAUER, Rainer** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). **RUEEGER, Heinrich** [CH/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). **VEENSTRA, Siem Jacob** [NL/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basilea (CH).

(74) Agente: CAMPBELL, Lachlan; Novartis Pharma AG, Departamento de Patentes, CH-4002 Basilea (CH).

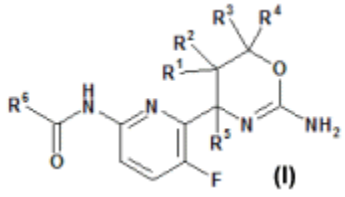
(81) Estados (Países) Designados (*a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, 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) Estados (Países) Designados (*a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiáticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), Europeos (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).

Declaraciones de acuerdo con la Regla 4.17:
-- *con respecto al derecho de la solicitante de solicitar y que le sea otorgada una patente (Regla 4.17(ii))*

Publicada:
-- *con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

(54) Título : DERIVADOS DE 2-AMINO-4-(PIRIDIN-2-IL)-5,6-DIHIDRO-4H-1,3-OXAZINA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE BACE-1 Y/O BACE-2



(I)

(57) Resumen: La invención se refiere a novedosos derivados de oxazina de la fórmula (I), y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde todas las variables son como se definen en la memoria descriptiva, a composiciones farmacéuticas de los mismos, a combinaciones de los mismos, y a su uso como medicamentos, en particular para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer o de diabetes por medio de la inhibición de BACE-1 o BACE-2.

DERIVADOS DE 2-AMINO-4-(PIRIDIN-2-IL)-5,6-DIHIDRO-4H-1,3-OXAZINA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE BACE-1 Y/O BACE-2

Campo de la Invención

La invención se refiere a novedosos derivados de oxazina y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a composiciones farmacéuticas de los mismos, a combinaciones farmacéuticas de los mismos, y a su uso como medicamentos, en particular para el tratamiento de neurodegeneración por medio de la inhibición de BACE-1, o de diabetes por medio de la inhibición de BACE-2.

Antecedentes de la Invención

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo devastador. Sus formas esporádicas afectan a la población anciana (fuerte incremento en la incidencia en los mayores de 75 años de edad); en adición, existen diversas formas familiares con un establecimiento de la enfermedad en la cuarta o quinta década de vida. Patológicamente, se caracteriza por la presencia de placas seniles extracelulares, y madejas neurofibrilares intracelulares en los cerebros de los pacientes. Los constituyentes nucleares de las placas seniles son pequeños péptidos amiloides de 4 kDa. Éstos se generan mediante el procesamiento proteolítico de una proteína transmembrana grande, la proteína precursora de amiloide (APP). La disociación de la proteína precursora de amiloide (APP) mediante la beta-secretasa (BACE-1) libera el fragmento APP-beta soluble,

mientras que el término C de 99 aminoácidos de largo permanece atado a la membrana. Este fragmento C-terminal subsiguientemente es procesado proteolíticamente por la gamma-secretasa (un complejo de múltiples enzimas de membrana) para generar los péptidos amiloides de diversas longitudes, predominantemente de 40 y 42 aminoácidos de largo (Hardy J, Selkoe DJ (2002) Science; 297 (5580): 353-356).

Si, bajo condiciones patológicas, la generación de estos péptidos se presenta a un índice incrementado, o si se altera su remoción del cerebro, las mayores concentraciones de péptido amiloide en el cerebro conducen a la formación de oligómeros, fibrilos, y eventualmente placas (Farris W y colaboradores (2007) Am. J. Pathol.; 171 (1): 241-251). Se ha demostrado que el depósito de péptidos amiloides y de placas en el cerebro es el primer suceso mensurable en la patogénesis de la Enfermedad de Alzheimer, y que es el desencadenante de la pérdida de las sinapsis, de los contactos sinápticos, y de las neuronas (Grimmer T y colaboradores (2009) Neurobiology of Aging; 30 (12): 1902-1909). La atrofia cerebral causada por la pérdida masiva de neuronas es seguida por deterioros en la cognición, memoria, orientación, y en la capacidad para llevar a cabo las tareas de la vida diaria, es decir, una demencia clínicamente evidente (Okello A y colaboradores (2009) Neurology; 73 (10): 754-760).

La BACE-1, también conocida como Asp2 o Memapsina 2, es una proteasa aspártica transmembrana altamente expresada en las

neuronas. Se co-localiza con su sustrato de la proteína precursora de amiloide (APP) en el aparato de Golgi y en los compartimientos endocíticos (Willem M, Lammich S, Haass C (2009) Semin. Cell Dev. Biol; 20 (2): 175-182). Los estudios en los ratones con eliminación genética han demostrado la ausencia de formación del péptido amiloide, mientras que los animales son saludables y fértiles (Ohno M y colaboradores (2007) Neurobiol. Dis.; 26 (1): 134-145). La ablación genética de BACE-1 en los ratones que sobre-expresan la proteína precursora de amiloide (APP) ha demostrado la ausencia de formación de placa, y la reversión de los déficits cognitivos (Ohno M y colaboradores (2004) Neuron; 41 (1): 27-33). Los niveles de BACE-1 son elevados en los cerebros de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer esporádica (Hampel H, Shen y (2009) Scand. J. Clin. Lab. Invest.; 69 (1): 8-12).

Tomados juntos, 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 disociación de la proteína precursora de amiloide en el sitio beta 2 (BACE-2) es una proteasa aspártica transmembrana que es altamente expresada en las células ß pancreáticas y en 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). La BACE-2 está estrechamente relacionada con la BACE-1 o beta-secretasa. Sin embargo, a pesar de las similitudes estructurales y de secuencia, la

especificidad del sustrato de la BACE-1 y la BACE-2 parecen ser diferentes. Mientras que el péptido Aß- o ß-amiloide es el principal sustrato de la BACE-1, la BACE- 2 no genera una u otra forma de Aß (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, 735-741).

La proteína transmembrana 27 (TMEM27 o colectrina) tiene una función importante en la proliferación de las células-ß y en la 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 (Publicación Internacional Número WO 2010/063718). Tmem27 existe como un dímero y el dominio extracelular se disocia y se desprende del plasma en una forma específica de las células-ß. La sobreexpresión de Tmem27 de longitud completa, pero no la proteína truncada o soluble, aumenta la proliferación de células-ß, 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 exhiben una disminución de la masa de células-ß, y la precipitación de Tmem27 utilizando ARNi da como resultado una reducción de la proliferación celular. Los ratones transgénicos con una expresión aumentada de Tmem27 en las células-ß pancreáticas

exhiben un aumento de masa de células-ß en comparación con los compañeros de jaula de tipo silvestre. Estos datos indican que TMEM27 tiene una función en el control de la masa de células-ß, y que la inhibición de la BACE-2 que disocia TMEM27 podría ser útil para el tratamiento de la pérdida de masa y función de las células-ß, la causa subyacente de la diabetes.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que la inhibición de la BACE-2 puede ser una estrategia terapéutica favorable para el tratamiento y la prevención de los trastornos metabólicos relacionados con la disminución de la masa y/o función de las células-ß, tal como la diabetes tipo 2.

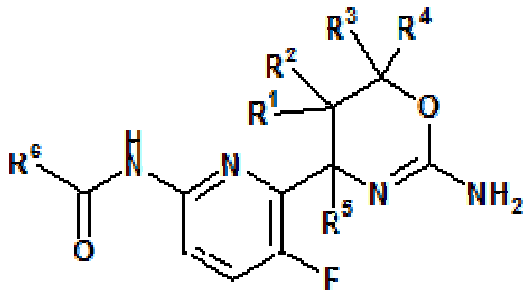
Los derivados de oxazina que tienen actividad de BACE-1 y/o de BACE-2 se describen en la literatura, por ejemplo, en la Publicación Internacional Número WO 2011/069934 A1. Sin embargo, hay un requerimiento continuo de inhibidores de BACE estructuralmente diversos adicionales que puedan tener mejores propiedades en términos de su actividad inhibidora, selectividad, solubilidad, metabolismo, farmacocinética y/o perfil de seguridad. También puede ser conveniente identificar los compuestos que muestren una actividad inhibidora selectiva para BACE-1 sobre BACE-2 o para BACE-2 sobre BACE-1.

Breve Descripción de la Invención

La presente invención, por consiguiente, se refiere a novedosos derivados de oxazina que tienen una actividad inhibidora de BACE, a su preparación, a su uso médico, y a los medicamentos

que los comprenden.

De una manera más particular, en un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I),

en donde:

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o halógeno;

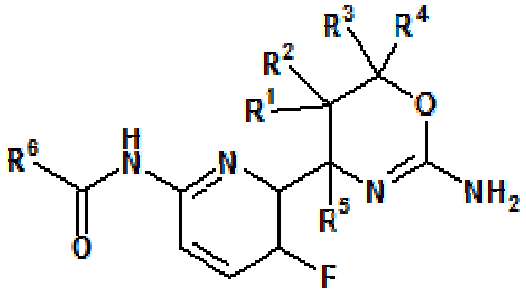
R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; o R^3 y R^4 tomados juntos son ciclopropilo; o R^1 y R^4 son hidrógeno y R^2 y R^3 tomados juntos son $-CH_2-O-CH_2-$;

R^5 es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; y

R^6 es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O, y S, y en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos

de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono e hidroxi-alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono.

De una manera más particular, en un segundo aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I),

en donde:

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o halógeno;

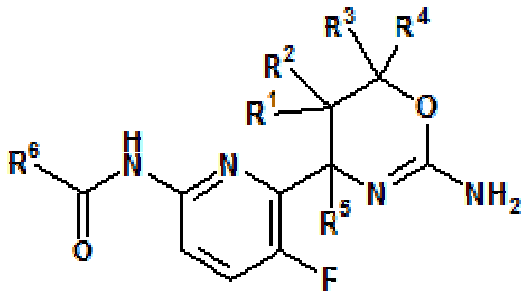
R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; o R^3 y R^4 tomados juntos son ciclopropilo;

R^5 es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; y

R^6 es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente

seleccionados a partir de N, O, y S, y en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono e hidroxi-alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono.

De una manera más particular, en un tercer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I),

en donde:

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o halógeno;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 3

átomos de carbono; o R^3 y R^4 tomados juntos son ciclopropilo;

R^5 es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; y

R^6 es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O, y S, y en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Definiciones

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que consiste exclusivamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, y el cual se une al resto de la molécula mediante un enlace individual. Los ejemplos de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono incluyen metilo, *(R)*-metilo, etilo, propilo normal, 1-metil-etilo (isopropilo), butilo normal y 1,1-dimetil-etilo

(butilo terciario). El término “alquilo de 1 a 3 átomos de carbono” se refiere a los radicales de alquilo como se definen en la presente, que tienen de uno a tres átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente, el término "alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste exclusivamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene cuando menos un doble enlace, que tiene de dos a cuatro átomos de carbono, y el cual se une al resto de la molécula mediante un enlace individual. Los ejemplos de alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono incluyen, etenilo, prop-1-enilo y but-1-enilo.

Como se utiliza en la presente, el término “alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste exclusivamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene cuando menos un triple enlace, que tiene de dos a cuatro átomos de carbono, y el cual se une al resto de la molécula mediante un enlace individual. Los ejemplos de alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono incluyen etinilo, prop-1-inilo y but-1-inilo.

Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono" se refiere a un radical de la fórmula -O-R_a en donde R_a es un radical de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente. Los ejemplos de alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo e isobutoxilo. El término “alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono" se debe

interpretar de conformidad con lo anterior.

Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono " se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-O-R_a$, en donde cada R_a es independientemente un radical de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente. El átomo de oxígeno se puede enlazar a cualquier átomo de carbono en cualquier radical de alquilo. Los ejemplos de alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono incluyen metoxi-metilo, metoxi-etilo, etoxi-etilo, 1-etoxi-propilo y 2-metoxi-butilo. El término “alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono” se debe interpretar de conformidad con lo anterior.

Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono" se refiere a un radical de la fórmula $-O-R_a-O-R_a$, en donde cada R_a es independientemente un radical de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente. Los átomos de oxígeno se pueden enlazar con cualquier átomo de carbono del radical de alquilo. Los ejemplos de alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono incluyen metoxi-metoxilo, metoxi-etoxilo, etoxi-etoxilo, 1-etoxi-propiloxilo y 2-metoxi-butoxilo.

Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono" se refiere a un radical de la fórmula $-S-R_a-O-R_a$, en donde cada R_a es independientemente un radical de alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono como se define anteriormente. Los átomos de oxígeno y de azufre se pueden enlazar con cualquier átomo de carbono del radical de alquilo. Los ejemplos de alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono incluyen metoxi-tiometilo, metoxi-tioetilo, etoxi-tioetilo, 1-etoxi-tiopropilo y 2-metoxi-tiobutilo.

Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono" se refiere a un radical de la fórmula $-R_b$-O-R_a, en donde R_a es un radical de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente, y R_b es un radical de alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente. El átomo de oxígeno se puede enlazar a cualquier átomo de carbono en el radical de alquilo y a cualquier átomo de carbono en el radical de alquenilo. Los ejemplos de alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono incluyen metoxi-etenilo, etoxi-etenilo, 3-metoxi-propenilo, 1-etoxi-propenilo y 2-metoxi-butenilo.

Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono" se refiere a un radical de la fórmula $-R_b$-O-R_a, en donde R_a es un radical de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente, y R_b es un radical de alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente. El átomo de oxígeno se puede enlazar a cualquier átomo de carbono en el radical de alquilo y a cualquier átomo de carbono disponible en el radical de alquinilo. Los ejemplos de alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquinilo de 2 a 4 átomos de

carbono incluyen metoxi-etinilo, etoxi-etinilo, 3-metoxi-propinilo, 1-etoxi-propinilo y 2-metoxi-butinilo.

El término "halógeno" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

Como se utiliza en la presente, el término "halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" se refiere a un radical de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, como se define anteriormente, sustituido por uno o más radicales de halógeno, como se definen anteriormente. Los ejemplos de halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono incluyen trifluoro-metilo, difluoro-metilo, fluoro-metilo, tricloro-metilo, 2,2,2-trifluoro-etilo, 1-fluoro-metil-2-fluoro-etilo, 3-bromo-2-fluoro-propilo y 1-bromo-metil-2-bromo-etilo. El término "halo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono" se debe interpretar de conformidad con lo anterior.

Como se utiliza en la presente, el término "halo-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono" se refiere a un radical de la fórmula -S-R_a, en donde R_a es un radical de halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente. Los ejemplos de halo-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono incluyen trifluoro-tiometilo, difluoro-tiometilo, fluoro-tiometilo, tricloro-tiometilo, 2,2,2-trifluoro-tioetilo, 1-fluoro-metil-2-fluoro-tioetilo, 3-bromo-2-fluoro-tiopropilo y 1-bromo-metil-2-bromo-tioetilo.

Como se utiliza en la presente, el término "halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono" se refiere a un radical de alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, como se define anteriormente, sustituido por uno o más radicales de halógeno, como se definen anteriormente. Los ejemplos de halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono incluyen

trifluoro-metoxilo, difluoro-metoxilo, fluoro-metoxilo, tricloro-metoxilo, 2,2,2-trifluoro-etoxilo, 1-fluoro-metil-2-fluoro-etoxilo, 3-bromo-2-fluoro-propoxilo y 1-bromo-metil-2-bromo-etoxilo.

Como se utiliza en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un radical de anillo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. El radical de heteroarilo se puede enlazar por medio de un átomo de carbono o de un heteroátomo. Los ejemplos de heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo y piridilo.

Como se utiliza en la presente, el término "hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" se refiere a un radical de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del radical de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono es reemplazado por OH. Los ejemplos de hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono incluyen hidroxi-metilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 3-hidroxi-propilo y 2-hidroxi-butilo.

Como se utiliza en la presente, el término "hidroxi-alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono" se refiere a un radical de alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del radical de alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono es reemplazado por OH. Los ejemplos de hidroxi-alquenilo de 1 a 4 átomos de carbono incluyen 2-hidroxi-etenilo, 2-hidroxi-

propenilo, 3-hidroxi-propenilo y 2-hidroxi-butenilo.

Como se utiliza en la presente, el término "hidroxi-alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono" se refiere a un radical de alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del radical de alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono es reemplazado por OH. Los ejemplos de hidroxi-alquinilo de 1 a 4 átomos de carbono incluyen 2-hidroxi-etinilo, 3-hidroxi-propinilo y 2-hidroxi-butinilo.

Como se utiliza en la presente, el término "un", "uno", "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones), se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o del lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tales como") proporcionado en la presente, pretende meramente iluminar mejor la invención y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención reclamada de otra manera.

El término "compuestos de la presente invención" (a menos que se identifiquen específicamente de otra manera) se refiere a los compuestos de las fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic), a los compuestos de los Ejemplos, a las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, y/o a los hidratos o solvatos de estos compuestos, así como a todos los estereoisómeros (incluyendo diaestereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos isotópicamente marcados

(incluyendo deuterio). El término “agentes de la invención” pretende tener el mismo significado que “compuestos de la presente invención”.

Como se utiliza en la presente, el término “inhibir”, "inhibición" o "inhibiendo” se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservadores (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservadores, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares, y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por los expertos en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

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 sean evidentes cualesquiera síntomas de esa enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en la presente, el término “sujeto” se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, a seres humanos, masculinos o femeninos), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas modalidades, el sujeto es un primate. En todavía otras modalidades, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente, un sujeto está “en necesidad de” un tratamiento si este sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en su calidad de vida a partir de dicho tratamiento.

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 una enzima o de una proteína, o que mitigará los síntomas, aliviará las condiciones, hará más lento o retardará el progreso de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una modalidad 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 efectiva para: (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mitigar cuando menos parcialmente una condición, o un trastorno, o una

enfermedad (i) mediada por BACE-1 o (ii) asociada con la actividad de BACE-1, o (iii) caracterizada por una actividad (normal o anormal) de BACE-1; o (2) reducir o inhibir la actividad de BACE-1. En otra modalidad 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 a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la actividad de BACE-1. El significado del término “una cantidad terapéuticamente efectiva”, como se ilustra en las modalidades anteriores para BACE-1, también se aplica mediante el mismo significado a cualesquiera otras proteínas/péptidos/enzimas relevantes, tales como BACE-2 o catepsina D.

Como se utiliza en la presente, el término “tratar”, “tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una modalidad, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de cuando menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra modalidad, “tratar”, "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos que pueden ser útiles en

el tratamiento o en la prevención de las enfermedades, las condiciones y/o los trastornos modulados mediante la inhibición de BACE.

Modalidad 1: Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el primer aspecto de la invención.

Modalidad 2: Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el segundo aspecto de la invención.

Modalidad 3: Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el tercer aspecto de la invención.

Modalidad 4: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o flúor.

Modalidad 5: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 y R^2 son ambos flúor.

Modalidad 6: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o metilo.

Modalidad 7: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 y R^4 son ambos hidrógeno.

Modalidad 8: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es metilo, fluoro-metilo, difluoro-metilo, metoxi-metilo, metoxi-etilo, etoxi-metilo, o etoxi-etilo.

Modalidad 9: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es metilo.

Modalidad 10: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O, y S, y en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Modalidad 11: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente

seleccionados a partir de N, O, y S, y en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Modalidad 12: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es un grupo piridilo o pirazinilo que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Modalidad 13: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es un grupo piridilo o pirazinilo que está

opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono e hidroxi-alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono.

Modalidad 14: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es un grupo piridin-2-ilo o un grupo pirazin-2-ilo que está sustituido por 2 sustituyentes, y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición *para,* y uno de los sustituyentes se localiza en la posición *orto* del grupo piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo en relación con el enlazador de amida, y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de

carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono e hidroxi-alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono.

Modalidad 15: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es un grupo piridin-2-ilo que está sustituido por 2 sustituyentes, y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición *para* y uno de los sustituyentes se localiza en la posición *orto* del grupo piridin-2-ilo en relación con el enlazador de amida, y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Modalidad 16: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, en donde R^6 es un grupo piridin-2-ilo que está sustituido por 2 sustituyentes, y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición *para* y uno de los sustituyentes se localiza en la posición *orto* del grupo piridin-2-ilo en relación con el enlazador de amida, y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, metilo, trifluoro-metilo, metoxilo, trifluoro-metoxilo, 3-fluoro-propoxilo, fluoro-metoxilo, 3-metoxi-propinilo, 2-metoxi-etoxilo y 3-hidroxi-propinilo.

Modalidad 17: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es un grupo piridin-2-ilo que está sustituido por 2 sustituyentes, y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición *para* y uno de los sustituyentes se localiza en la posición *orto* del grupo piridin-2-ilo en relación con el enlazador de amida, y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, metilo, trifluoro-metilo, metoxilo y trifluoro-metoxilo.

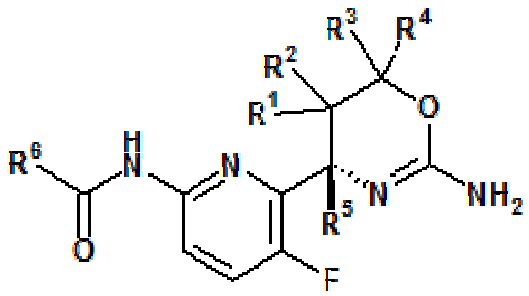
Modalidad 18: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es un grupo pirazin-2-ilo que está sustituido por 2 sustituyentes, y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición *para* y uno de los sustituyentes se localiza en la posición *orto* del grupo pirazin-2-ilo en relación con el enlazador de amida, y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, metilo, trifluoro-metilo,

metoxilo, trifluoro-metoxilo, 3-fluoro-propoxilo, fluoro-metoxilo, 3-metoxi-propinilo, 2-metoxi-etoxilo y 3-hidroxi-propinilo.

Modalidad 19: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es 5-ciano-3-metil-piridin-2-ilo.

Modalidad 20: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es 3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-ilo.

Modalidad 21: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 3 de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Ia),

en donde:

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o halógeno;

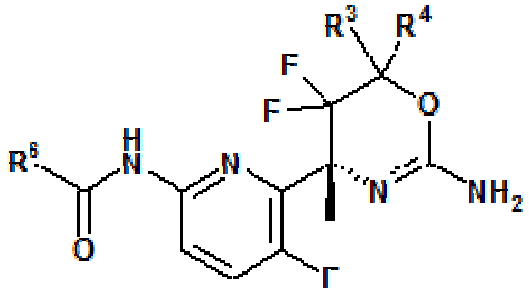
R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; o R^3 y R^4 tomados juntos son ciclopropilo;

R^5 es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; y

R^6 es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O, y S, y en donde el fenilo o heteroarilo

está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Modalidad 22: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 3 de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Ib),

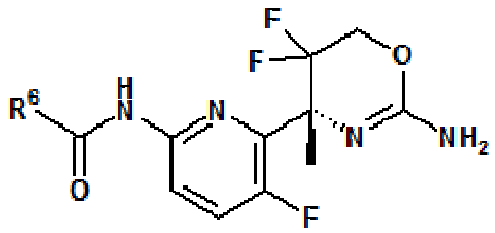
en donde:

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o metilo; y

R^6 es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O, y S, y en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de

1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

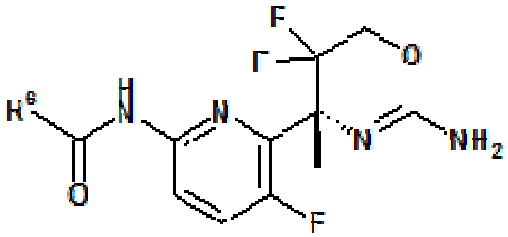
Modalidad 23: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 3 de la fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Ic),

en donde R^6 es un grupo piridin-2-ilo que está sustituido por 2 sustituyentes, y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición *para* y uno de los sustituyentes se localiza en la posición *orto* del grupo piridin-2-ilo en relación con el enlazador de amida, y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, metilo, trifluoro-metilo, metoxilo y trifluoro-metoxilo.

Modalidad 24: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 3 de la fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Ic),

en donde R^6 es un grupo pirazin-2-ilo que está sustituido por 2

sustituyentes, y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición *para* y uno de los sustituyentes se localiza en la posición *orto* del grupo pirazin-2-ilo en relación con el enlazador de amida, y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, metilo, trifluoro-metilo, metoxilo y trifluoro-metoxilo.

Modalidad 25: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 2, el cual se selecciona a partir de:

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridin-2-carboxílico;

{6-[2-amino-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il]-5-fluoro-piridin-2-il}-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico;

{6-[2-amino-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il]-5-fluoro-piridin-2-il}-amida del ácido 3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluoro-metil-

piridin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2,2-difluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(3-fluoro-propoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-metoxi-3-metil-piridin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-fluoro-metoxi-pirazin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-fluoro-piridin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-cloro-piridin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-difluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2-cloro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-(2,2-difluoro-etoxi)-

piridin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2-fluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-fluoro-metoxi-piridin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-etoxi-piridin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(penta-deutero-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 4-cloro-1-difluoro-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-pirazin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-

il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-difluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-6-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-ciano-piridin-2-carboxílico;

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-carboxílico; y

[6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico;

y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Modalidad 26: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 2, el cual se selecciona a partir de:

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridin-2-carboxílico;

{6-[(R)-2-amino-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il]-5-fluoro-piridin-2-il}-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico;

{6-[(R)-2-amino-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il]-5-fluoro-piridin-2-il}-amida del ácido 3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2,2-difluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(3-fluoro-propoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-metoxi-3-metil-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-fluoro-metoxi-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-fluoro-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-cloro-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-

4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-difluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2-cloro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-(2,2-difluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2-fluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-fluoro-metoxi-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-etoxi-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(penta-deutero-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2-metoxi-etil)-

pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 4-cloro-1-difluoro-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-difluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-6-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-ciano-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-carboxílico; y

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico;

y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Tomando en cuenta uno o más de un átomo de carbono asimétrico, el cual puede estar presente en un compuesto de la fórmula (I), un compuesto correspondiente de la fórmula (I) puede existir en una forma ópticamente activa pura o en la forma de una mezcla de isómeros ópticos, por ejemplo, en la forma de una mezcla racémica. Todos los isómeros ópticos puros y todas sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, son parte de la presente invención, a menos que el contexto lo dicte de otra manera (por ejemplo, en una modalidad de la invención, que especifique claramente un solo enantiómero).

Como se utiliza en la presente, el término “isómeros” se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en el arreglo y configuración de los átomos. También como se utiliza en la presente, el término “un isómero óptico" o "un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas, las cuales pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluyen los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no poderse sobreponer en su compañera de imagen de espejo, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que se pueden sobreponer en su compañera de imagen de espejo. Por consiguiente, a menos que el contexto lo dicte de otra manera (por ejemplo, en una modalidad de

la invención, que especifique claramente un solo enantiómero), la invención incluye los enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. “Enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden sobreponer una en la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. "Diaestereoisómeros” son estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, pueden ser designados con (+) o (-), dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en que hagan girar la luz polarizada llana en la longitud de onda de la línea D de sodio. Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos, y por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de la estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*).

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y de los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como los isómeros ópticos puros, o como

mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diaestereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las mezclas diaestereoméricas, y las formas ópticamente puras. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*.

En una modalidad de la invención, se proporciona un compuesto de los Ejemplos que tiene un centro quiral como un estereoisómero aislado en la configuración R.

En una modalidad de la invención, se proporciona un compuesto de los Ejemplos que tiene un centro quiral como un estereoisómero aislado en la configuración S.

En una modalidad de la invención, se proporciona un compuesto de los Ejemplos que tiene un centro quiral como una mezcla racémica.

También es posible que los intermediarios y los compuestos de la presente invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas están abarcadas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a los isómeros estructurales de diferentes

energías que son interconvertibles por medio de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por medio de la migración de un protón, tales como isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero de protones es la fracción de imidazol en donde el protón puede migrar entre los dos nitrógenos del anillo. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diaestereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o intermediarios se pueden resolver en los antípodas ópticos mediante los métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activa, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, el ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil-tartárico,

ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC), utilizando un adsorbente quiral.

Como se utilizan en la presente, los términos “sal" o "sales” se refieren a una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular las “sales farmacéuticas aceptables”. El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son biológicamente o de otra forma indeseables. Los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido en virtud de la presencia de grupos amino o grupos similares.

En una modalidad, la invención se refiere a un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic), como se define en la presente, en forma libre. En otra modalidad, la invención se refiere a un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic), como se define en la presente, en forma de sal. En otra modalidad, la invención se refiere a un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic), como se define en la presente, en una forma de sal de adición de ácido. En una modalidad adicional, la invención se refiere a un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic), como se define en la presente, en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En todavía una modalidad adicional, la invención se refiere a un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic), como se define en la presente, en una

forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. En todavía una modalidad adicional, la invención se refiere a un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic), como se define en la presente, en una forma de sal de clorhidrato. En todavía una modalidad adicional, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma libre. En todavía una modalidad adicional, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal. En todavía una modalidad adicional, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en una forma de sal de adición de ácido. En todavía una modalidad adicional, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En todavía otra modalidad, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en una forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. En todavía otra modalidad, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en una forma de sal de clorhidrato.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-

sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poli-galacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoro-acetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido toluen-sulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de una fracción ácida, mediante los métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es recomendable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol,

o acetonitrilo, cuando sea practicable. Las listas de las sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en “Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20ª 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).

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar, inherentemente o por diseño, solvatos, con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por consiguiente, se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de solvente. Estas moléculas de solvente son aquéllas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que son conocidas como inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en donde la molécula de solvente es agua.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos

co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I) mediante los procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de los compuestos de la fórmula (I) con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y el aislamiento de los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales, los cuales comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Los compuestos de la presente invención, incluyendo las sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar, inherentemente o por diseño, polimorfos.

Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados, como se definen en la presente, por

ejemplo, aquéllos en donde están presentes isótopos radioactivos, tales como ^{3}H y ^{14}C, o aquéllos en donde están presentes isótopos no radioactivos, tales como ^{2}H y ^{13}C. Los compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^{2}H o ^{3}H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, un ^{18}F o un compuesto marcado puede ser en particular deseable para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) se pueden preparar en términos generales mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los Ejemplos y en las preparaciones acompañantes, utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^{2}H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo,* o requerimientos de dosificación reducida, o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de

este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de cuando menos 3,500 (52.5 por ciento de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), cuando menos 4,000 (60 por ciento de incorporación de deuterio), cuando menos 4,500 (67.5 por ciento de incorporación de deuterio), cuando menos 5,000 (75 por ciento de incorporación de deuterio), cuando menos 5,500 (82.5 por ciento de incorporación de deuterio), cuando menos 6,000 (90 por ciento de incorporación de deuterio), cuando menos 6,333.3 (95 por ciento de incorporación de deuterio), cuando menos 6,466.7 (97 por ciento de incorporación de deuterio), cuando menos 6,600 (99 por ciento de incorporación de deuterio), o cuando menos 6,633.3 (99.5 por ciento de incorporación de deuterio).

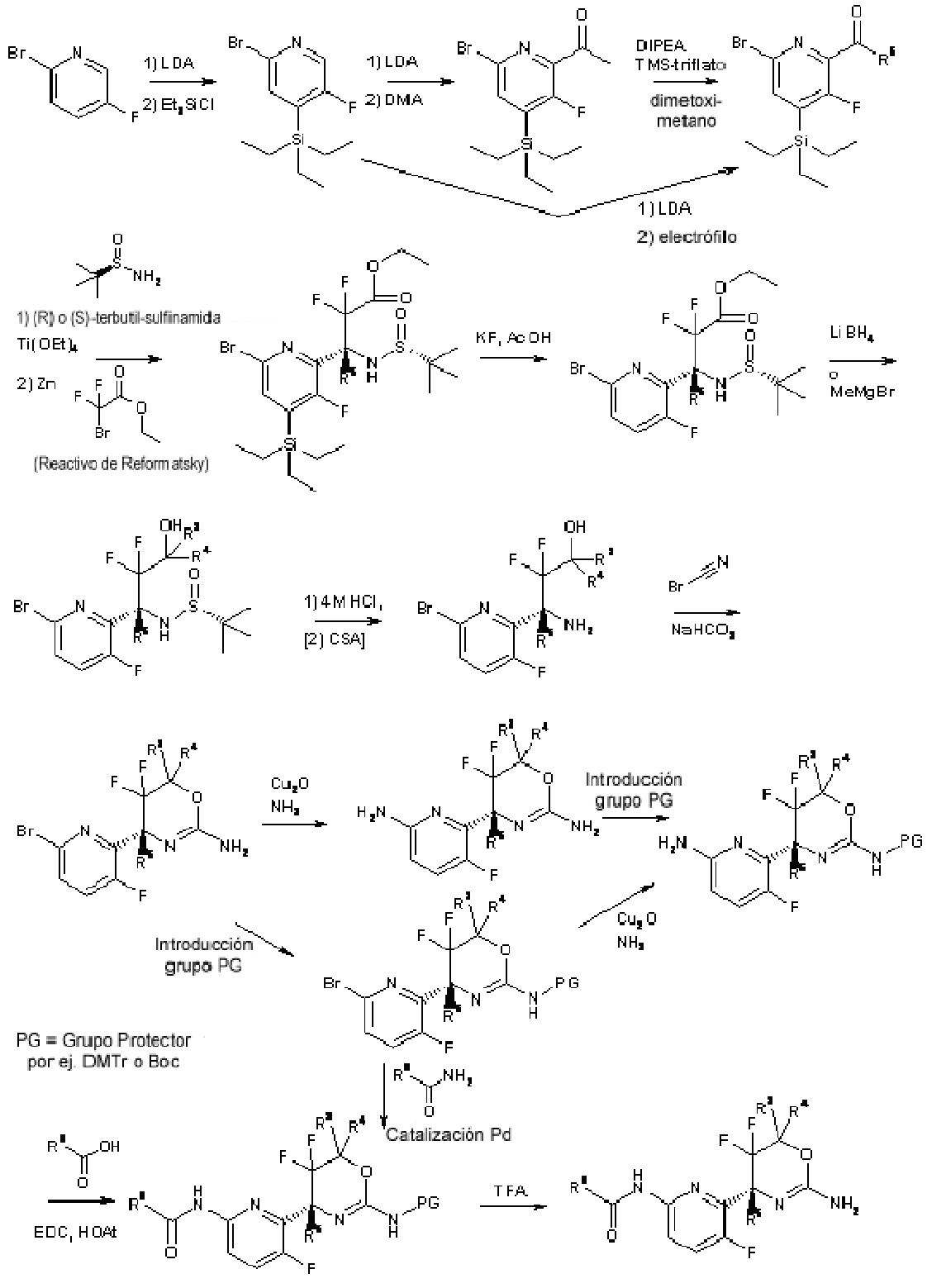
Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante las rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a aquéllos bien conocidos en el campo de la química, en particular a la

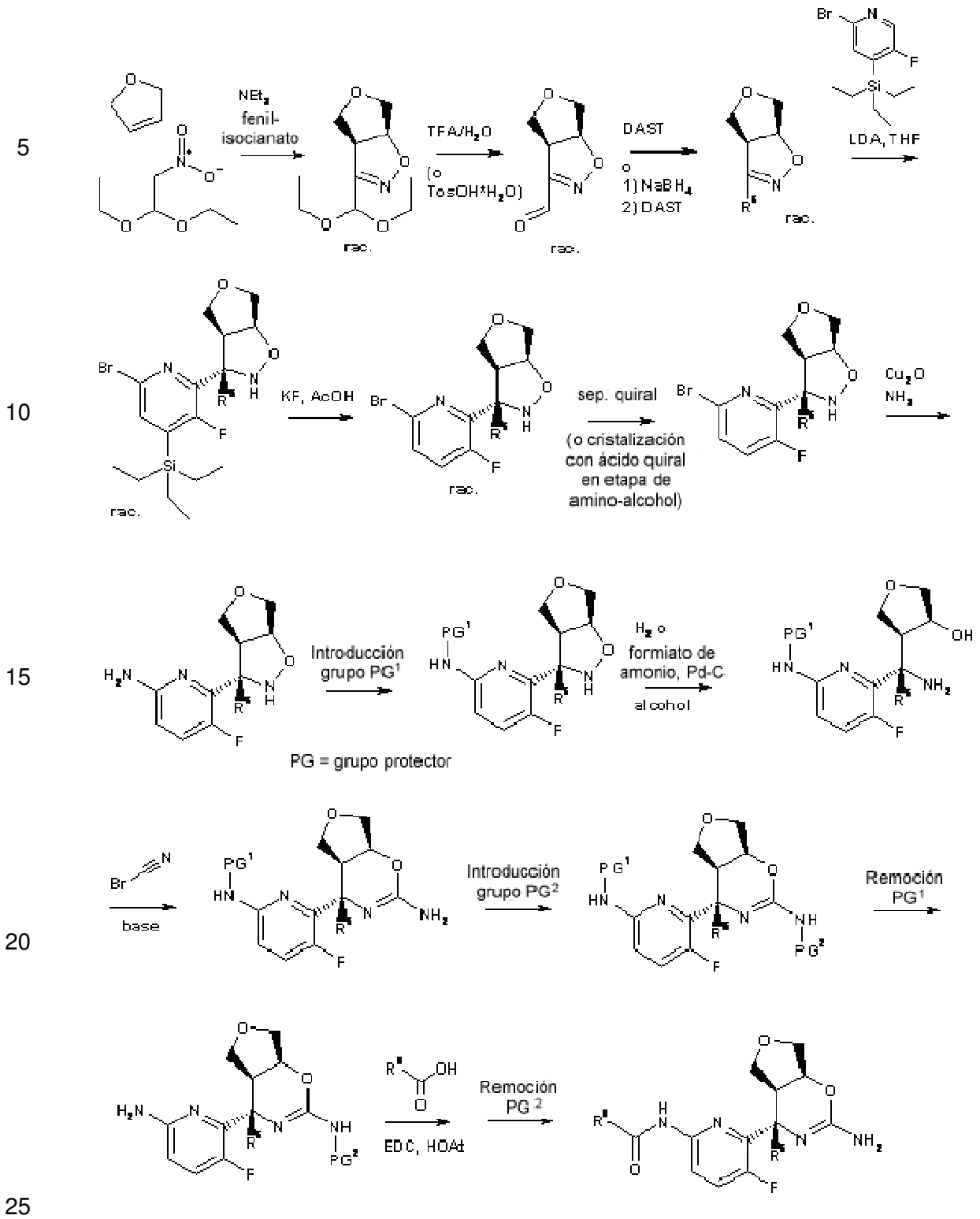
luz de la descripción contenida en la presente. Los materiales de partida están generalmente disponibles con los proveedores comerciales, tales como Sigma-Aldrich, o se preparan fácilmente empleando los métodos bien conocidos por los expertos en este campo (por ejemplo, se preparan mediante los métodos descritos en términos generales en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-19, Wiley, Nueva York (Ediciones 1967-1999), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo los suplementos (también disponibles por medio de la base de datos en línea Beilstein)).

Para propósitos ilustrativos, los esquemas de reacción 1 y 2 ilustrados a continuación proporcionan las rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención así como los intermediarios clave. Para conocer una descripción más detallada de los pasos de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos más adelante. Los expertos en este campo apreciarán que se pueden utilizar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque en los esquemas se ilustran materiales de partida y reactivos específicos y se discuten más adelante, se pueden sustituir con otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. En adición, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos más adelante se pueden modificar adicionalmente a la luz de esta divulgación utilizando la química convencional bien conocida por los expertos en este campo.

Esquema 1

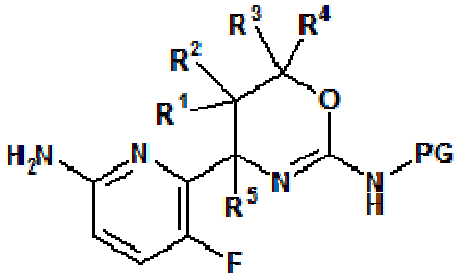

1) LDA
2) Et3SiCl
1) LDA
2) DMA
DIPEA
TMS-triflato
dimetoxi-metano
1) LDA
2) electrófilo
1) (R) o (S)-terbutil-sulfinamida
Ti(OEt)4
2) Zn
(Reactivo de Reformatsky)
KF, AcOH
LiBH4
o
MeMgBr
1) 4M HCl
[2] CSA
NaHCO3
Cu2O
NH3
Introducción
grupo PG
Introducción
grupo PG
Cu2O
NH3
PG = Grupo Protector
por ej. DMTr o Boc
Catalización Pd
EDC, HOAt
TFA

Esquema 2


NEt3
fenil-isocianato
rac.
TFA/H2O
(o TosOH*H2O)
rac.
DAST
o
1) NaBH4
2) DAST
rac.
LDA, THF
KF, AcOH
rac.
sep. quiral
(o cristalización con ácido quiral en etapa de amino-alcohol)
Cu2O
NH3
Introducción grupo PG1
H2 o formiato de amonio, Pd-C
alcohol
PG = grupo protector
base
Introducción grupo PG2
Remoción PG1
EDC, HOAt
Remoción PG2

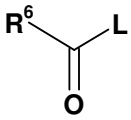
En un aspecto adicional, la invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, el cual comprende:

a) la reacción de un compuesto de la fórmula:



(II),

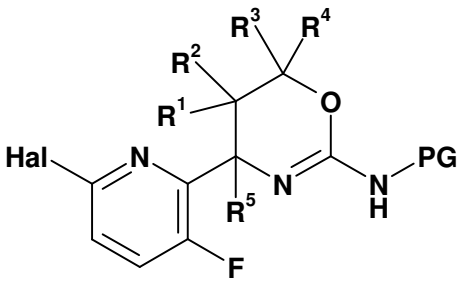
en forma libre o en forma de sal, en donde R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se definen para la fórmula I, y PG es un grupo protector, por ejemplo, *N*-terbutoxi-carbonilo, con un compuesto de la fórmula:



(III),

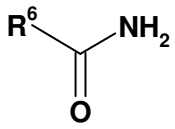
en forma libre o en forma de sal, en donde R^6 es como se define para la fórmula I, y L es un grupo saliente, por ejemplo, un grupo hidroxilo,

b) la reacción de un compuesto de la fórmula:



(IIa),

en forma libre o en forma de sal, en donde R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se definen para la fórmula I, Hal es halógeno, por ejemplo, bromo, y PG es un grupo protector, por ejemplo, *N*-terbutoxi-carbonilo, con un compuesto de la fórmula:



(IIIa),

en forma libre o en forma de sal, en donde R^6 es como se define para la fórmula I,

c) la reducción, oxidación u otra funcionalización opcional del compuesto resultante,

d) la disociación de cualesquiera grupos protectores opcionalmente presentes, y

e) la recuperación del compuesto que se pueda obtener de esta manera de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal.

Las reacciones anteriores se pueden efectuar de acuerdo con los métodos convencionales. Por ejemplo, la reacción descrita en el paso (a) se puede llevar a cabo en la presencia de un agente de acoplamiento adecuado, por ejemplo, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, un agente de activación adecuado, por ejemplo, clorhidrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodi-imida, y opcionalmente una base adecuada, por ejemplo, di-isopropil-etil-amina, un solvente adecuado, por ejemplo, dimetil-formamida, y a una temperatura adecuada, por ejemplo, de 0°C a 50°C, de una manera más adecuada de 0°C a 25°C.

La reacción descrita en el paso (b) se puede llevar a cabo:

(i) en la presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, tris-(dibenciliden-acetona)-di-paladio, un ligando adecuado, por ejemplo, Xantphos, una base adecuada, por ejemplo, carbonato de cesio, un solvente adecuado, por ejemplo, dioxano, y a una temperatura adecuada, por ejemplo, de 10°C a 100°C, de una manera más adecuada de 30°C a 85°C; o

(ii) en la presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, yoduro de cobre, un ligando adecuado, por ejemplo, trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina racémica, una base adecuada, por ejemplo, carbonato de potasio, un solvente adecuado, por ejemplo, dioxano, y a una temperatura adecuada, por ejemplo, a la temperatura de reflujo.

Los materiales de partida de las fórmulas II, IIa, III y IIIa son conocidos o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos convencionales, empezando a partir de los compuestos conocidos, se pueden preparar a partir de los compuestos conocidos como se describe en los Ejemplos, o se pueden preparar empleando procedimientos análogos a aquéllos descritos en los Ejemplos.

La reducción, oxidación u otra funcionalización opcional adicional de los compuestos de la fórmula (I) se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos bien conocidos por los expertos en este campo.

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no sea un constituyente del producto final

deseado particular de los compuestos de la presente invención, se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales mediante estos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de disociación se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4a. Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, y en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982. Una característica de los grupos protectores es que se pueden remover fácilmente (es decir, sin la presentación de las reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo, mediante solvólisis, reducción, fotólisis, o de una manera alternativa, bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante disociación enzimática).

Las sales de los compuestos de la presente invención que tengan cuando menos un grupo formador de sal, se pueden preparar de una manera conocida por los expertos en este campo. Por ejemplo, las sales de adición de ácido de los compuestos de la

presente invención, se obtienen de la manera acostumbrada, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o con un reactivo de intercambio de aniones adecuado.

Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en este campo. Las sales de adición de ácido se pueden convertir, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente básico adecuado.

Para aquellos compuestos que contengan un átomo de carbono asimétrico, los compuestos existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales, o como mezclas de las mismas, por ejemplo, como mezclas racémicas o diaestereoméricas. Las mezclas diaestereoméricas se pueden separar en sus diaestereoisómeros individuales con base en sus diferencias físico-químicas mediante los métodos bien conocidos por los expertos en este campo, tales como cromatografía y/o cristalización fraccionaria. Los enantiómeros se pueden separar mediante la conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diaestereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), la separación de los diaestereoisómeros, y la conversión (por ejemplo, la hidrolización) de los diaestereoisómeros individuales hasta los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna quiral de HPLC comercialmente disponible.

La invención incluye además cualquier variante de los

presentes procesos, en donde los componentes de la reacción se utilizan en la forma de sus sales como el material ópticamente puro. Los compuestos de la invención e intermediarios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos conocidos generalmente por los expertos en este campo.

Los compuestos de la fórmula (I), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, referidos posteriormente en la presente con frecuencia como “agentes de la invención”, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, cuando se prueban *in vitro*, y, por consiguiente, pueden ser útiles en medicamentos, en terapia o para utilizarse como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos de herramienta.

Por ejemplo, los agentes de la invención son inhibidores de BACE-1 y BACE-2, y se pueden utilizar para el tratamiento o la prevención de una condición, enfermedad o trastorno que involucre el procesamiento mediante tales enzimas, en particular la generación de beta-amiloide y la acumulación subsiguiente en oligómeros y fibrilos, y la pérdida de masa y/o función de las células-ß.

Las propiedades inhibidoras de un agente de la invención hacia las proteasas se puede evaluar en las pruebas descritas a continuación en la presente.

Prueba 1: Inhibición de BACE-1 humana

La BACE-1 recombinante (dominio extracelular, expresado en baculovirus, y purificado empleando los métodos convencionales) en concentraciones de 0.1 a 1 nM, se incuba con el compuesto de

prueba en diferentes concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en regulador de acetato 100 mM, pH de 4.5, que contiene CHAPS al 0.1 por ciento. La actividad se midió utilizando una concentración final de 3 µM del sustrato apagado con fluorescencia Q-C(HSO_3)-Ile-Asp-Leu-Ala-Val-Leu-Asp-HN-CH_2-CH_2-Mca, en donde Q = ácido 2-nitro-5-amino-benzoico y Mca = ácido 7-metoxi-4-cumarinil-acético. La transformación catalítica se monitoreó en un lector de placas de fluorescencia Spectramax Gemini (Molecular Devices) en microplacas negras de 96 pozos utilizando una longitud de onda de excitación/emisión de 325 nanómetros y 400 nanómetros, respectivamente. El aumento de fluorescencia fue seguido durante 15 minutos, en intervalos de 1 minuto. Las pendientes de fluorescencia/tiempo se calcularon a partir de pozos duplicados y a partir de los pozos sin inhibidor, y los valores IC_{50} se calcularon utilizando un modelo logístico de 4 parámetros.

Prueba 2: Inhibición de BACE-2 humana

La BACE-2 recombinante (dominio extracelular, expresado en baculovirus, y purificado empleando los métodos convencionales) en concentraciones de 0.1 a 1 nM, se incuba con el compuesto de prueba en diferentes concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en regulador de acetato 100 mM, pH de 4.5, que contiene CHAPS al 0.1 por ciento. La actividad se midió utilizando una concentración final de 3 µM del sustrato apagado con fluorescencia Q-C(HSO_3)-Ile-Asp-Leu-Ala-Val-Leu-Asp-HN-CH_2-CH_2-Mca, en donde

Q = ácido 2-nitro-5-amino-benzoico y Mca = ácido 7-metoxi-4-cumarinil-acético. La transformación catalítica se monitoreó en un lector de placas de fluorescencia Spectramax Gemini (Molecular Devices) en microplacas negras de 96 pozos utilizando una longitud de onda de excitación/emisión de 325 nanómetros y 400 nanómetros, respectivamente. El aumento de fluorescencia fue seguido durante 15 minutos, en intervalos de 1 minuto. Las pendientes de fluorescencia/tiempo se calcularon a partir de pozos duplicados y a partir de los pozos sin inhibidor, y los valores IC_{50} se calcularon utilizando un modelo logístico de 4 parámetros.

Prueba 3: Inhibición de catepsina D humana

La catepsina D recombinante (expresada como procatepsina D en baculovirus, purificada empleando los métodos convencionales y activada mediante incubación en regulador de formato de sodio, pH de 3.7) se incuba con el compuesto de prueba en diferentes concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en regulador de formato de sodio o de acetato de sodio a un pH adecuado dentro del intervalo de pH de 3.0 a 5.0. Se agrega el sustrato peptídico sintético de Mca-Gly-Lys-Pro-Ile-Leu-Phe-Phe-Arg-Leu-Lys(DNP)-D-Arg-NH_2, a una concentración final de 1 a 5 µM, y se registra el aumento en la fluorescencia a una excitación de 325 nanómetros, y a una emisión de 400 nanómetros, en un espectrofluorímetro de microplaca 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 catepsina D como una 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 se transfectan con el gen humano para la proteína precursora de amiloide. Las células se aplican en una densidad de 8,000 células/pozo en placas de microtitulación de 96 pozos, y se cultivan durante 24 horas en el medio de cultivo celular DMEM que contiene suero fetal de becerro (FCS) al 10 por ciento. Se agrega el compuesto de prueba a las células en diferentes concentraciones, y las células se cultivan durante 24 horas en la presencia del compuesto de prueba. Los sobrenadantes se recolectan, y se determina la concentración del péptido amiloide 1-40 utilizando las técnicas de inmunoensayo del estado de la técnica, por ejemplo ELISA de emparedado, inmuno-ensayo de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF), o inmunoensayo de electro-quimiluminiscencia. La potencia del compuesto se calcula a partir del porcentaje de inhibición de la liberación del péptido amiloide como una función de la concentración del compuesto de prueba.

Los compuestos de los Ejemplos mostraron los valores IC_{50} presentados en la siguiente Tabla 1 cuando se probaron en las Pruebas 1, 2 y 4. NT = No Probado.

Tabla 1

Ejemplo No.	Prueba 1 BACE-1 IC_{50} [µM]	Prueba 2 BACE-2 IC_{50} [µM]	Prueba 4 Liberación de Amiloide-ß1-40 IC_{50} [µM]
1	0.012	0.066	0.007
2	0.012	0.071	0.008
3	0.029	0.14	0.007
4	0.1	0.58	0.049
5	>10	>10	>10
6	0.65	6.6	0.38
7	0.035	0.29	0.027
8	0.16	1.4	0.14
9	0.018	0.004	0.012
10	0.59	3.8	0.6
11	0.83	2.9	0.44
12	1.2	>10	0.31
13	0.27	0.093	0.082
14	NT	NT	0.54

Ejemplo No.	Prueba 1 BACE-1 IC_{50} [µM]	Prueba 2 BACE-2 IC_{50} [µM]	Prueba 4 Liberación de Amiloide-ß1-40 IC_{50} [µM]
15	0.11	0.73	0.030
16	0.12	8.9	NT
17	0.24	8.2	0.062
18	0.33	0.12	0.088
19	0.06	0.048	0.045
20	0.36	0.095	0.088
21	0.083	0.84	0.081
22	0.19	0.58	0.06
23	8.7	>10	2.9
24	0.24	4.5	0.25
25	0.57	>10	0.48
26	0.11	0.027	0.057
27	0.29	0.42	0.45
28	1.9	10	0.84

Ejemplo No.	Prueba 1 BACE-1 IC_{50} [µM]	Prueba 2 BACE-2 IC_{50} [µM]	Prueba 4 Liberación de Amiloide-ß1-40 IC_{50} [µM]
29	0.15	5.6	0.07
30	0.019	0.007	0.013
31	0.54	0.49	0.18
32	0.06	0.93	0.019
33	0.14	0.26	0.066
34	>10	>10	6.5
35	0.054	0.26	0.014
36	NT	NT	0.058
37	0.064	>10	0.31

Prueba 5: Actividad inhibidora in vivo de los compuestos de ejemplo

Las ratas Sprague-Dawley machos, de un peso de 220 a 280 gramos (Charles River, Francia), se dosificaron mediante intubación oral forzada con vehículo solo (Tween80 al 0.1 por ciento, metil-celulosa al 0.5 por ciento en agua) o con el compuesto suspendido en el vehículo, en una dosis de 10 micromoles del compuesto por

kilogramo de peso corporal, 4 horas antes del sacrificio. El punto del tiempo de 4 horas se seleccionó con el objeto de comparar la actividad de los compuestos que tienen suficientes propiedades farmacocinéticas y de biodistribución para reducir el Abeta total de cerebro dentro de aproximadamente tres vidas medias del péptido Abeta40 de cerebro de rata.

Inmediatamente antes del sacrificio, las ratas anestesiadas (inhalación espontánea, del 2 al 5 por ciento de isoflurano y aire) se fijaron en un aparato estereotáxico sobre una plataforma elevada, manteniendo la anestesia a través de un cono de nariz. El ángulo de la cabeza se inclinó hacia abajo, perpendicular al cuerpo, y se bajó una aguja hipodérmica a través de la piel detrás del reborde occipital, hacia dentro de la Cisterna magna. Se extrajo fluido cerebroespinal (CSF) (de aproximadamente 50 a 100 microlitros), se dosificó en tubos (tubos Eppendorf Lo-bind de proteína para el análisis de Abeta40, tubos Eppendorph normales para el análisis del compuesto), se congeló sobre hielo seco, y se almacenó a -80°C hasta el análisis. Entonces las ratas se decapitaron inmediatamente bajo anestesia, se recolectó la sangre del tronco para el análisis de los niveles de compuesto, y se recuperó el cerebro. Se disectó medio cerebro anterior mediante la remoción del cerebelo y de los bulbos olfatorios, se congeló en tres piezas sobre una placa metálica previamente enfriada sobre CO_2 congelado, y se almacenó en tubos a -80°C hasta el análisis para determinar el Abeta40. Para el otro medio cerebro, se desecharon los bulbos olfatorios, y se tomó una

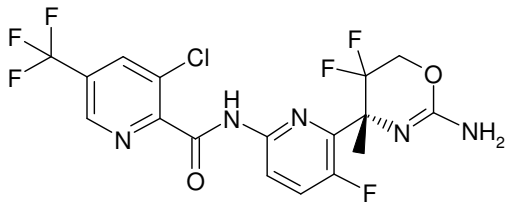
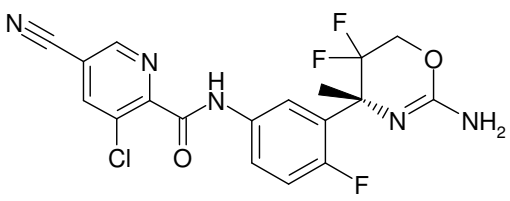
rebanada sagital a partir del aspecto medial, que pesa de aproximadamente 200 a 400 miligramos, se colocó en tubos de HPLC de vidrio, y se congeló sobre hielo seco hasta el análisis para determinar los niveles del compuesto.

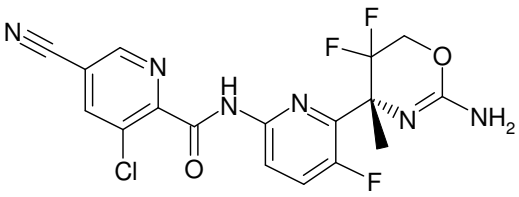
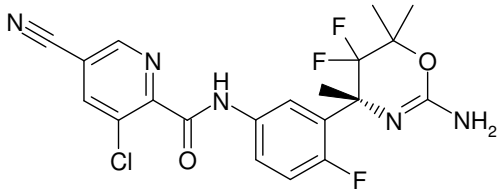
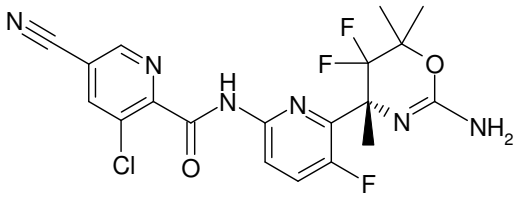
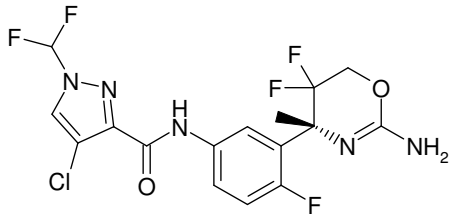
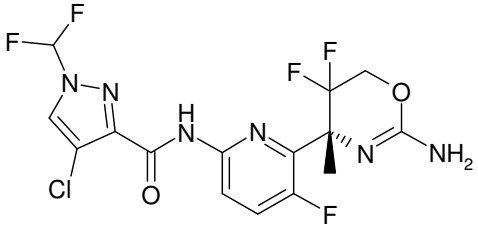
Los niveles de Abeta40 soluble en el cerebro de rata y de fluido cerebroespinal (CSF) se cuantificaron utilizando un Ensayo Ultrasensible de Abeta 40 humano/de roedor (4G8) MULTI-ARRAY de 96 pozos Meso Scale Discovery (MSD) (#K110FTE-3, Meso Scale Discovery, Gaithersburg, EUA). Se prepararon homogenados de las muestras de cerebro anterior mediante sonicación en 9 volúmenes (peso/volumen) de TBA helado. Se agregaron 50 microlitros de TX-100 al 2 por ciento en TBS-Complete a las alícuotas de 50 microlitros del homogenado, para alcanzar una concentración final de TX-100 al 1 por ciento en una dilución de 1:20. Las muestras se incubaron sobre hielo durante 15 minutos interrumpidos por 3 pasos cortos de vórtex, luego se centrifugaron (100,000 x g, 4°C, 15 minutos), y se recolectaron 50 microlitros del sobrenadante. Éste se diluyó adicionalmente a 1:5 con la solución Bloqueadora A al 3 por ciento del kit MSD hasta una dilución final de 1:100, y se aplicó a la placa MSD. Las muestras de fluido cerebroespinal (CSF) que contenían sangre fueron excluidas. Todas las demás muestras de fluido cerebroespinal (CSF) se diluyeron con la solución Bloqueadora A al 1 por ciento (del kit del fabricante) para alcanzar una dilución de fluido cerebroespinal (CSF) de 1:20. Se prepararon curvas de calibración en la solución Bloqueadora A al 1 por ciento salpicada con el péptido

Abeta1-40 sintético.. Las muestras y los estándares de calibración se aplicaron por duplicado en un volumen de 25 microlitros por pozo. Las concentraciones de Abeta40 de las muestras se estimaron a partir de la curva estándar utilizando SOFTmax PRO 4.0.

Los compuestos de los Ejemplos 2, 3, 7 y 30 de la presente invención y aquéllos de los Ejemplos 22, 39 y 71 de la Publicación Internacional Número WO 2011/069934 A1, mostraron los efectos presentados en la siguiente Tabla 2 sobre la reducción de Abeta en el cerebro de rata y en el fluido cerebroespinal (CSF) cuando se probaron en la Prueba 5. (n.s. = no estadísticamente significativo (prueba t de Student)).

Tabla 2

Ejemplo No.	**Estructura**	**Reducción de Abeta en cerebro anterior de rata**	**Reducción de Abeta en CSF de rata**
7 Presente invención		-63.6%	-67.9%
39 WO 2011/069934 A1		-1.4% (n.s.)	-8.2% (n.s.)

Ejemplo No.	Estructura	Reducción de Abeta en cerebro anterior de rata	Reducción de Abeta en CSF de rata
2 Presente invención		-67.1%	-70.7%
22 WO 2011/069934 A1		-7.8% (n.s.)	-17.9%
3 Presente invención		-20.0%	-35.3%
71 WO 2011/069934 A1		5.6% (n.s.)	-30.4%
30 Presente invención		-46.6%	-55.2%

También se analizaron muestras de sangre, de fluido cerebroespinal (CSF), y de cerebro para determinar los niveles del compuesto empleando métodos de cromatografía de líquidos/ espectrometría de masas en fila (LC/MS/MS). Las muestras de cerebro se mezclaron con 2 volúmenes de regulador de KH_2PO_4 y se homogeneizaron utilizando un dispositivo Covaris®. A ya sea 30 o 50 microlitros de sangre, fluido cerebroespinal (CSF), u homogenado de tejido, se les aplicó un estándar interno estructuralmente relacionado, y subsiguientemente se mezclaron con un volumen en exceso de cuando menos 4 veces de acetonitrilo (precipitación de la proteína). El sobrenadante, ya sea directamente o bien después de la dilución con agua, se inyectó en el sistema de LC/MS/MS para el análisis.

Debido a sus propiedades inhibidoras hacia las proteasas, y en particular hacia la BACE 1, los agentes de la invención pueden ser útiles, por ejemplo, en el tratamiento o en la prevención de una variedad de estados psiquiátricos, psicóticos, neurológicos o vasculares discapacitantes, por ejemplo, de una condición, enfermedad o trastorno del sistema vascular o del sistema nervioso, en donde tenga una función la generación o acumulación de beta-amiloide. Basándose en la inhibición de BACE-2 (enzima disociadora de APP en el sitio beta 2) o de catepsina D, las cuales son homólogos cercanos de las aspartil-proteasas de tipo pepsina y de la beta-secretasa, y en la correlación de la expresión de BACE-2 o 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, por ejemplo, en la supresión del proceso de metástasis asociado con las células tumorales. Adicionalmente, basándose en la inhibición de BACE-2, y en la correlación de la actividad de BACE-2 con la disociación de TME27 y la masa de células-ß, los agentes de la invención también pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de la pérdida de masa y/o función de las células-ß, por ejemplo, en el tratamiento de 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 un trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobia a un animal u otra fobia específica, incluyendo una fobia social, un trastorno de ansiedad social, ansiedad, un trastorno obsesivo-compulsivo, un trastorno de estrés, incluyendo un trastorno de estrés post-traumático o agudo, o un trastorno de ansiedad generalizada o inducida por sustancias; una neurosis; ataques; epilepsia, en especial ataques parciales, ataques simples, complejos o parciales que evolucionen hasta ataques secundariamente generalizados o hasta ataques generalizados [ataques de ausencia (típica o atípica), mioclónicos, clónicos, tónicos, tónicos-clónicos, o atónicos]; convulsiones; migraña; un trastorno afectivo, incluyendo un trastorno depresivo o bipolar, por ejemplo, un trastorno depresivo mayor de un solo episodio o recurrente, depresión mayor, un trastorno distímico,

distimia, trastorno depresivo NOS, trastorno maniaco bipolar I o bipolar II o trastorno ciclotímico; un trastorno psicótico, incluyendo esquizofrenia o depresión; neurodegeneración, por ejemplo, neurodegeneración que se presente a partir de isquemia cerebral; un proceso degenerativo agudo, traumático o crónico del sistema nervioso, tal como enfermedad de Parkinson, síndrome de Down, demencia, por ejemplo, demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy o una demencia fronto-temporal, un trastorno cognitivo, deterioro cognitivo, por ejemplo, deterioro cognitivo leve, deterioro de la 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, una lesión de cerebro, médula espinal, o de nervios, por ejemplo, lesión cerebral traumática (TBI), un trauma de nervios o un trauma de cerebro, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral con amiloidosis, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple o síndrome X frágil; agresividad; angiopatía amiloide cerebral; una encefalopatía, por ejemplo, encefalopatía espongiforme transmisible; embolia; un trastorno de atención, por ejemplo, trastorno de hiperactividad con déficit de atención; síndrome de Tourette; un trastorno del habla, incluyendo tartamudeo; un trastorno del ritmo circadiano, por ejemplo, en los sujetos que sufren de los efectos de jet lag (cambio de horario por viaje en avión) o turno de trabajo; dolor; nocicepción; comezón; emesis, incluyendo emesis aguda,

demorada o anticipatoria, tal como emesis inducida por quimioterapia o radiación, mareo por el movimiento, o náusea o vómito post-operatorio; un trastorno en el comer, incluyendo anorexia nerviosa o bulimia nerviosa; síndrome premenstrual; un espasmo muscular o espasticidad, por ejemplo, en los pacientes parapléjicos; un trastorno del oído, por ejemplo, tinitus o deterioro del oído relacionado con la edad; incontinencia urinaria; glaucoma; miositis de cuerpos de inclusión; o un trastorno relacionado con sustancias, incluyendo abuso o dependencia de sustancias, incluyendo un trastorno por abstinencia de una sustancia, tal como alcohol. Los agentes de la invención también pueden ser útiles para mejorar la cognición, por ejemplo, en un sujeto que sufra de una condición demenciante, tal como enfermedad de Alzheimer; como pre-medicación antes de anestesia o de una intervención médica menor, tal como endoscopía, incluyendo endoscopía gástrica; o como ligandos, por ejemplo, radioligandos o ligandos de tomografía por emisión de positrones (PET).

Debido a sus propiedades inhibidoras hacia BACE-2, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento o en la prevención de una enfermedad o de un trastorno mediado por BACE-2. Las enfermedades y los trastornos asociados con 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 tolerancia

deteriorada a la glucosa o tolerancia deteriorada a la glucosa, IGT), obesidad, hipertensión, o complicaciones diabéticas (tales como retinopatía, nefropatía, pie diabético, úlceras, macroangiopatías, acidosis metabólica o cetosis, hipoglicemia reactiva, hiperinsulinemia), trastorno metabólico de la glucosa, dislipidemias de diferentes orígenes, ateroesclerosis y las enfermedades relacionadas, alta presión sanguínea, insuficiencia cardíaca crónica, Síndrome X, diabetes, diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes tipo 2, diabetes tipo 1, trastornos del peso corporal, pérdida de peso, índice de masa corporal, y enfermedades relacionadas con leptina.

Los compuestos de la invención pueden ser adecuados para prevenir la degeneración de las células beta, tal como la apoptosis o la necrosis de las células beta pancreáticas, para mejorar o reestablecer la funcionalidad de las células pancreáticas, y/o para aumentar el número y/o el tamaño de las células beta pancreáticas.

Como se utiliza en la presente, un paciente padece de “obesidad” si el paciente exhibe cuando menos uno de:

- un índice de masa corporal (BMI), es decir, la masa del paciente (en kilogramos) dividida entre el cuadrado de la altura del paciente (en metros), de 30 o más;
- una circunferencia de cintura absoluta de >102 centímetros en los hombres, o de >88 centímetros en las mujeres;
- una proporción de la cintura a la cadera de >0.9 en los hombres, o de >0.85 en las mujeres; o

- un porcentaje de grasa corporal de >25 por ciento en los hombres, o >30 por ciento en las mujeres.

Como se utiliza en la presente, un paciente padece de "diabetes tipo 2" si satisface los criterios de la Organización Mundial de la Salud (World Health Organisation) para el diagnóstico de diabetes (Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia, WHO, **2006**), es decir, el paciente exhibe cuando menos uno de:

- glucosa en plasma en ayunas de ≥7.0 milimoles/litro (126 miligramos/decilitro); o
- glucosa en plasma venoso de ≥11.1 milimoles/litro (200 miligramos/decilitro) 2 horas después de la ingestión de una carga de glucosa oral de 75 gramos.

Como se utiliza en la presente, un paciente padece de "tolerancia deteriorada a la glucosa (IGT)" si satisface los criterios de la Organización Mundial de la Salud (World Health Organisation) para el diagnóstico de tolerancia deteriorada a la glucosa (IGT) (Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia, WHO, **2006**), es decir, el paciente exhibe ambos de:

- glucosa en plasma en ayunas de <7.0 milimoles/litro (126 miligramos/decilitro); y
- glucosa en plasma venoso de ≥7.8 y <11.1 milimoles/litro (200 miligramos/decilitro) 2 horas después de la ingestión de una carga de glucosa oral de 75 gramos.

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, tolerancia deteriorada a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, obesidad, aumento de la circunferencia abdominal, hipertrigliceridemia, HDL baja, hiperuricemia, hipercoagulabilidad y/o microalbuminemia. La American Heart Association ha publicado lineamientos para el diagnóstico del síndrome metabólico, Grundy, S. y colaboradores (2006) *Cardiol. Rev.* Volumen 13, Número 6, páginas 322-327.

Para las indicaciones anteriormente mencionadas, la dosificación apropiada variará dependiendo, por ejemplo, del compuesto empleado como ingrediente farmacéutico activo, del huésped, del modo de administración, de la naturaleza y gravedad de la condición, de la enfermedad o del trastorno, o del efecto deseado. Sin embargo, en general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales con una dosificación diaria de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 miligramos/kilogramo de peso corporal del animal. En los mamíferos superiores, por ejemplo, en los seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2,000, de preferencia de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 miligramos de un agente de la invención, convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día, o en una forma de liberación sostenida.

Un agente de la invención se puede administrar por cualquier vía convencional, en particular enteralmente, de preferencia oralmente, por ejemplo, en la forma de una tableta o cápsula, o parenteralmente, por ejemplo, en la forma de una solución o suspensión inyectable.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica, la cual comprende un agente de la invención como ingrediente farmacéutico activo en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente en asociación con otras sustancias auxiliares, tales como los inhibidores de las enzimas de citocromo P450, los agentes que previenen la degradación de los ingredientes farmacéuticos activos mediante el citocromo P450, los agentes que mejoran o potencian la farmacocinética de los ingredientes farmacéuticos activos, los agentes que mejoran o potencian la biodisponibilidad de los ingredientes farmacéuticos activos, y así sucesivamente, por ejemplo, jugo de toronja, quetoconazol o, de preferencia, ritonavir. Esta composición se puede elaborar de una manera convencional, por ejemplo, mediante la mezcla de sus componentes. Las formas de dosificación unitaria contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1,000, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 miligramos de un agente de la invención.

En adición, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden configurar en una forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o

supositorios), o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores convencionales, así como adyuvantes, tales como conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores del pH, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden al 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 de calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también,

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea,

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Las tabletas pueden tener recubrimiento de película o recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en este campo.

Las composiciones adecuadas para su administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elíxires. Las composiciones pretendidas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservadores, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Las tabletas pueden contener al ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de tabletas. 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 o desintegrantes, 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. Las tabletas no están recubiertas, o bien se recubren mediante técnicas conocidas para demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de demora de tiempo tal como monestearato de

glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde se mezcla el ingrediente activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde se mezcla el ingrediente activo con agua o con un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuate, parafina líquida, o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan de una manera conveniente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75 por ciento, o contienen de aproximadamente el 1 al 50 por ciento del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para su suministro transdérmico incluyen los 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 parche, el cual comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles, o formulaciones rociables, por ejemplo para suministrarse en aerosol o similar. Estos sistemas de suministro tópico serán apropiados en particular para su aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para su uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles, y similares. Por consiguiente, son adecuados en particular para utilizarse en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en este campo. Éstas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores del pH, y conservadores.

Como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. De una manera conveniente se pueden suministrar en la forma de un polvo seco (ya sea solos, como una mezcla, por ejemplo como una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula componente mezclada, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de

polvo seco o una presentación de aspersión en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras, que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan una baja humedad, y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras de preferencia se empacan utilizando materiales que se sepa que previenen la exposición al agua, de tal forma que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de los empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, frascos), paquetes de burbuja, y paquetes de tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estos agentes, los cuales son referidos en la presente como "estabilizantes", incluyen,

pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores de sales, etc.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto adicional, la invención se refiere a un agente de la invención para utilizarse como un medicamento, por ejemplo, para el tratamiento o la prevención de una condición, enfermedad o trastorno neurológico o vascular, en donde tenga una función la generación o acumulación de beta-amiloide, o para la supresión del proceso de metástasis asociado con las células tumorales, o para el tratamiento o la prevención de la pérdida de masa y/o función de las células-ß. En una modalidad, la invención se refiere a un agente de la invención, para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno mediado por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D. En otra modalidad, la invención se refiere a un agente de la invención, para utilizarse en el tratamiento o en la prevención de la enfermedad de Alzheimer o del deterioro cognitivo leve. En una modalidad adicional, la invención se refiere a un agente de la invención, para utilizarse en el tratamiento o en la prevención de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, obesidad, hipertensión, o complicaciones diabéticas. En todavía otra modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la invención, para utilizarse en el tratamiento de tolerancia deteriorada a la glucosa o diabetes tipo 2.

En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de un agente de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento, por ejemplo, para el tratamiento o la prevención de

una condición, enfermedad o trastorno neurológico o vascular, en donde tenga una función la generación o acumulación de beta-amiloide, o para la supresión del proceso de metástasis asociado con las células tumorales, o para el tratamiento o la prevención de la pérdida de masa y/o función de las células-ß. En una modalidad adicional, la invención se refiere al uso de un agente de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o de un trastorno mediado por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D. En una modalidad, la invención se refiere al uso de un agente de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer o del deterioro cognitivo leve. En una modalidad adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o la prevención de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, obesidad, hipertensión, o complicaciones diabéticas. En todavía una modalidad adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o la prevención de tolerancia deteriorada a la glucosa o diabetes tipo 2.

En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de un agente de la invención, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una condición, enfermedad o

trastorno neurológico o vascular, en donde tenga una función la generación o acumulación de beta-amiloide, o para la supresión del proceso de metástasis asociado con las células tumorales, o para el tratamiento o la prevención de la pérdida de masa y/o función de las células-ß. En una modalidad adicional, la invención se refiere al uso de un agente de la invención, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o de un trastorno mediado por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D. En una modalidad, la invención se refiere al uso de un agente de la invención, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer o del deterioro cognitivo leve. En una modalidad adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o la prevención de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, obesidad, hipertensión, o complicaciones diabéticas. En todavía una modalidad adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o la prevención de tolerancia deteriorada a la glucosa o diabetes tipo 2.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de una condición, enfermedad o trastorno neurológico o vascular, en donde tenga una función la generación o acumulación de beta-amiloide, o para la supresión del proceso de metástasis asociado con las células tumorales, o para el

tratamiento o la prevención de la pérdida de masa y/o función de las células-ß, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, prevención o supresión, cuyo método comprende administrar a este sujeto, una cantidad efectiva de un agente de la invención. En una modalidad, la invención se refiere a un método para modular la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de la invención. En otra modalidad, la invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D, en un sujeto que necesite dicho tratamiento o prevención, cuyo método comprende administrar a este sujeto, una cantidad efectiva de un agente de la invención. En todavía otra modalidad, la invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer o del deterioro cognitivo leve, en un sujeto que necesite dicho tratamiento o prevención, cuyo método comprende administrar a este sujeto, una cantidad efectiva de un agente de la invención. En una modalidad adicional, la invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, obesidad, hipertensión, o complicaciones diabéticas, en un sujeto que necesite dicho tratamiento o prevención, cuyo método comprende administrar a este sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. En todavía una modalidad adicional, la invención se refiere a un método

para el tratamiento o la prevención de tolerancia deteriorada a la glucosa o diabetes tipo 2, en un sujeto que necesite dicho tratamiento o prevención, cuyo método comprende administrar a este sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

Un agente de la invención se puede administrar como el único ingrediente farmacéutico activo o como una combinación con cuando menos otro ingrediente farmacéutico activo efectivo, por ejemplo, en el tratamiento o en la prevención de una condición, enfermedad o trastorno neurológico o vascular, en donde tenga una función la generación o acumulación de beta-amiloide, o en la supresión del proceso de metástasis asociado con las células tumorales, o en el tratamiento o en la prevención de la pérdida de masa y/o función de las células-ß. Esta combinación farmacéutica puede estar en la forma de una forma de dosificación unitaria, cuya forma de dosificación unitaria comprenda una cantidad previamente determinada de cada uno de los cuando menos dos componentes activos en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. De una manera alternativa, la combinación farmacéutica puede estar en la forma de un paquete que comprenda los cuando menos dos componentes activos por separado, por ejemplo, una envoltura o dispositivo dosificador adaptado para la administración concomitante o separada de los cuando menos dos componentes activos, en donde estos componentes activos se acomoden por separado. En un aspecto

adicional, la invención se refiere a estas combinaciones farmacéuticas.

En un aspecto adicional, la invención, por consiguiente, se refiere a una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de la invención, y una segunda sustancia de fármaco, para su administración simultánea o en secuencia.

En una modalidad, la invención proporciona un producto que comprende un agente de la invención, y cuando menos otro agente terapéutico, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en terapia. En una modalidad, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D, tal como enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, tolerancia deteriorada a la glucosa o diabetes tipo 2.

En una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un agente de la invención y otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

En una modalidad, la invención proporciona un kit, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, cuando menos una de las cuales contiene un agente de la invención. En una modalidad, el kit comprende medios para conservar por separado estas composiciones, tales como un recipiente, un frasco

dividido, o un paquete de lámina dividido. Un ejemplo de este kit es un paquete de burbuja, como se utiliza típicamente para el empaque de tabletas, cápsulas y similares. El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para su administración.

En las terapias de combinación de la invención, el agente de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por los mismos o diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro producto terapéutico se pueden poner juntos en una terapia de combinación: (i) antes de liberar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprenda al compuesto de la invención y al otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de su administración; (iii) por los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico. De conformidad con lo anterior, la invención proporciona un agente de la invención para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D, tal como enfermedad de Alzheimer, tolerancia deteriorada a la glucosa o diabetes tipo 2, en donde el medicamento se prepara para su

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 BACE-1, BACE-2 o catepsina D, tal como enfermedad de Alzheimer, tolerancia deteriorada 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 utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D, tal como enfermedad de Alzheimer, tolerancia deteriorada a la glucosa o diabetes tipo 2, en donde el agente de la invención se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D, tal como enfermedad de Alzheimer, tolerancia deteriorada a la glucosa o diabetes tipo 2, en donde el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un agente de la invención. La invención también proporciona un agente de la invención, para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D, tal como enfermedad de Alzheimer, tolerancia deteriorada a la glucosa o diabetes tipo 2, en donde el agente de la invención se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento

de una enfermedad o condición mediada por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D, tal como enfermedad de Alzheimer, tolerancia deteriorada 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 la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D, tal como enfermedad de Alzheimer, tolerancia deteriorada a la glucosa o diabetes tipo 2, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 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 la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D, tal como enfermedad de Alzheimer, tolerancia deteriorada a la glucosa o diabetes tipo 2, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con un agente de la invención.

En una modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la invención, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otro agente terapéutico, en donde el otro agente terapéutico se selecciona a partir de:

(a) inhibidores de acetil-colinesterasa, tales como donepezil (Aricept^{MR}), rivastigmina (Exelon^{MR}), y galantamina (Razadyne^{MR});

(b) antagonistas de glutamato, tales como memantina (Namenda^{MR});

(c) medicamentos antidepresivos para mal humor e

irritabilidad, tales como citalopram (Celexa^{MR}), fluoxetina (Prozac^{MR}), paroxeína (Paxil^{MR}), sertralina (Zoloft^{MR}), y trazodona (Desyrel^{MR});

(d) ansiolíticos para ansiedad, inquietud, comportamiento verbalmente alterador y resistencia, tales como lorazepam (Ativan^{MR}), y oxazepam (Serax^{MR});

(e) medicamentos anti-psicóticos para alucinaciones, desilusiones, agresión, agitación, hostilidad y falta de cooperatividad, tales como aripiprazol (Abilify^{MR}), clozapina (Clozaril^{MR}), haloperidol (Haldol^{MR}), olanzapina (Zyprexa^{MR}), quetiapina (Seroquel^{MR}), risperidona (Risperdal^{MR}), y ziprasidona (Geodon^{MR});

(f) estabilizantes del humor, tales como carbamazepina (Tegretol^{MR}), y divalproex (Depakote^{MR});

(g) agonistas nicotínicos alfa–7;

(h) antagonistas de mGluR5;

(i) agonistas de H3; y

(j) vacunas de terapia de amiloides.

Por consiguiente, en una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende:

i) un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

ii) cuando menos un compuesto seleccionado a partir de:

a) inhibidores de acetil-colinesterasa,

b) antagonistas de glutamato,

c) medicamentos antidepresivos,

d) ansiolíticos,

e) medicamentos anti-psicóticos,

(f) estabilizantes del humor,

(g) agonistas nicotínicos alfa-7,

(h) antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico 5 (mGluR5),

(i) agonistas de H3, y

(j) vacunas de terapia de amiloides; y

iii) uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otra modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la invención, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otro agente terapéutico, en donde el otro agente terapéutico se selecciona a partir de:

a) agentes anti-diabéticos, tales como insulina, derivados y miméticos de insulina; secretagogos de insulina, tales como las sulfonil-ureas, por ejemplo, Glipizida, gliburida, y Amarilo; ligandos del receptor de sulfonil-urea insulinotrópicos tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; inhibidores de fosfatasa de proteína tirosina-1B (PTP-1B), tales como PTP-112; Inhibidores de GSK3 (cinasa de sintasa de glicógeno-3), tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligandos RXR, tales como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores del co-transportador de glucosa dependiente de sodio, tales como T-1095; inhibidores de fosforilasa de glicógeno A, tales como BAY $R_3$401; biguanidas, tales como metformina; inhibidores de alfa-glucosidasa,

tales como acarbosa; GLP-1 (péptido tipo glucagon-1), análogos de GLP-1, tales como Exendina-4 y miméticos de GLP-1; e inhibidores de DPPIV (dipeptidil-peptidasa-IV), tales como vildagliptina;

b) agentes hipolipidémicos, tales como inhibidores de 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 sintasa de escualeno; Ligandos FXR (receptor farnesoide X), y LXR (receptor de hígado X); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico; resinas de enlace de ácido biliar, tales como colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y otros agonistas GPR109; inhibidores de la absorción de colesterol, tales como ezetimiba; inhibidores de CETP (inhibidores de proteína de transferencia de colesterol-éster), y aspirina;

c) agentes contra la obesidad, tales como orlistato, sibutramina y antagonistas del receptor de canabinoide 1 (CB1), por ejemplo, rimonabant; y

d) agentes contra la hipertensión, por ejemplo, diuréticos de ciclo, tales como ácido etacrínico, furosemida, y torsemida; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba de membrana de Na-K-ATPasa tal como digoxina; inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de ACE/NEP, tales como omapatrilato, sampatrilato y fasidotril; antagonistas de

angiotensina II, tales como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan y valsartan, en particular valsartan; inhibidores de renina, tales como ditequireno, zanquireno, terlaquireno, alisquireno, RO 66-1132 y RO-66-1168; bloqueadores del receptor ß-adrenérgico, tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos, tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores del canal de calcio, tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina y verapamil; antagonistas del receptor de aldosterona; e inhibidores de sintasa de aldosterona.

e) agonistas de los receptores del proliferador-activador de peroxisoma, tales como fenofibrato, pioglitazona, rosiglitazona, tesaglitazar, BMS-298585, L-796449, los compuestos específicamente descritos en la Solicitud Internacional de Patente Número WO 2004/103995, es decir, los compuestos de los Ejemplos 1 a 35, o los compuestos específicamente enlistados en la reivindicación 21, o los compuestos específicamente descritos en la Solicitud Internacional de Patente Número WO 03/043985, es decir, los compuestos de los Ejemplos 1 a 7, o los compuestos específicamente enlistados en la reivindicación 19, y en especial el ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluoro-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-bencen-sulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico, o una sal del mismo.

Por consiguiente, en una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

i) un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

ii) cuando menos un compuesto seleccionado a partir de:

a) agentes anti-diabéticos,

b) agentes hipolipidémicos,

c) agentes contra la obesidad,

d) agentes contra la hipertensión,

e) agonistas de los receptores del proliferador-activador de peroxisoma, y

ii) uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Otros compuestos anti-diabéticos 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 números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar “The Merck Index” o de las bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

EJEMPLOS

Métodos de 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 en relación con metanol (δ 3.31), sulfóxido de dimetilo (δ 2.50),

o cloroformo (δ 7.29). Una pequeña cantidad de la muestra seca (de 1 a 5 miligramos) se disuelve en un solvente deuterado apropiado (0.7 mililitros). El sistema de ajuste de la homogeneidad de campo (*shimming*) es automático y los espectros se obtienen de acuerdo con el procedimiento normal.

Condiciones Generales de Cromatografía

Método de UPLC H1 (Rt_{H1}):

HPLC-dimensiones de la columna: 2.1 x 50 milímetros.

HPLC-tipo de columna: Acquity UPLC HSS T3, 1.8 micras.

HPLC-eluyente: A) agua + ácido fórmico al 0.05 por ciento por volumen + acetato de amonio 3.75 mM B) acetonitrilo (ACN) + ácido fórmico al 0.04 por ciento por volumen.

HPLC-gradiente: Del 2 al 98 por ciento de B en 1.4 minutos, 98 por ciento de B en 0.75 minutos, flujo = 1.2 mililitros / minuto.

HPLC-temperatura de la columna: 50°C.

Método de UPLC H2 (Rt_{H2}):

HPLC-dimensiones de la columna: 2.1 x 50 milímetros.

HPLC-tipo de columna: Acquity UPLC HSS T3, 1.8 micras.

HPLC-eluyente: A) agua + ácido fórmico al 0.05 por ciento por volumen + acetato de amonio 3.75 mM; B) acetonitrilo (ACN) + ácido fórmico al 0.04 por ciento por volumen.

HPLC-gradiente: Del 5 al 98 por ciento de B en 1.4 minutos, 98 por ciento de B en 0.4 minutos, flujo = 1.0 mililitro / minuto.

HPLC-temperatura de la columna: 60°C.

Método de LCMS H3 (Rt_{H3}):

HPLC-dimensiones de la columna: 4.0 x 20 milímetros.

HPLC-tipo de columna: Mercury MS Synergi, 2 micras.

HPLC-eluyente: A) agua + ácido fórmico al 0.1 por ciento por volumen, B) acetonitrilo (ACN).

HPLC-gradiente: 0.5 minutos con el 70 por ciento de B, del 70 al 100 por ciento de B en 1 minuto, 0.9 minutos con el 100 por ciento de B, flujo = 2.0 mililitros / minuto.

HPLC-temperatura de la columna: 30°C.

Método de LCMS H4 (Rt_{H4}):

HPLC-dimensiones de la columna: 2.1 x 30 milímetros.

HPLC-tipo de columna: Ascentis Express C18, 2.8 micras.

HPLC-eluyente A) agua + ácido fórmico al 0.05 por ciento por volumen + acetato de amonio 3.75 mM; B) acetonitrilo (ACN) + ácido fórmico al 0.04 por ciento por volumen.

HPLC-gradiente: Del 2 al 98 por ciento de B en 1.4 minutos, 0.75 minutos con el 98 por ciento de B, flujo = 1.2 mililitros / minuto.

HPLC-temperatura de la columna: 50°C.

Método de HPLC H5 (Rt_{H5}):

HPLC-dimensiones de la columna: 3.0 x 30 milímetros.

HPLC-tipo de columna: Zorbax SB-C18, 1.8 micras.

HPLC-eluyente: A) agua + ácido trifluoroacético (TFA) al 0.05 por ciento por volumen; B) acetonitrilo (ACN) + ácido trifluoroacético (TFA) al 0.05 por ciento por volumen.

HPLC-gradiente: Del 0 al 100 por ciento de B en 3.25 minutos, 0.75 minutos con el 100 por ciento de B, flujo = 0.7 mililitros / minuto.

HPLC-temperatura de la columna: 35°C.

Método de UPLC H6 (Rt_{H6}):

HPLC-dimensiones de la columna: 2.1 x 50 milímetros.

HPLC-tipo de columna: Acquity UPLC HSS T3, 1.8 micras.

HPLC-eluyente: A) agua + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento por volumen; B) acetonitrilo (ACN) + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento por volumen.

HPLC-gradiente: Del 10 al 95 por ciento de B en 1.5 minutos, flujo = 1.0 mililitro / minuto.

Método de HPLC H7 (Rt_{H7}):

HPLC-dimensiones de la columna: 3.0 x 30 milímetros.

HPLC-tipo de columna: Zorbax SB-C18, 1.8 micras.

HPLC-eluyente: A) agua + ácido trifluoroacético (TFA) al 0.05 por ciento por volumen; B) acetonitrilo (ACN)

+ ácido trifluoroacético (TFA) al 0.05 por ciento por volumen.

HPLC-gradiente: Del 30 al 100 por ciento de B en 3.25 minutos, 0.75 minutos con el 100 por ciento de B, flujo = 0.7 mililitros / minuto.

HPLC-temperatura de la columna: 35°C.

Método de HPLC H8 (Rt_{H8}):

HPLC-dimensiones de la columna: 3.0 x 30 milímetros.

HPLC-tipo de columna: Zorbax SB-C18, 1.8 micras.

HPLC-eluyente: A) agua + ácido trifluoroacético (TFA) al 0.05 por ciento por volumen; B) acetonitrilo (ACN) + ácido trifluoroacético (TFA) al 0.05 por ciento por volumen.

HPLC-gradiente: Del 10 al 100 por ciento de B en 3.25 minutos, 0.75 minutos con el 100 por ciento de B, flujo = 0.7 mililitros / minuto.

HPLC-temperatura de la columna: 35°C.

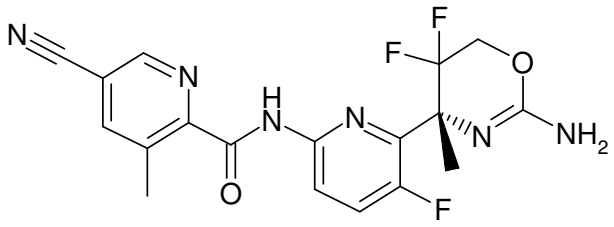
Abreviaturas

ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
aq.	acuoso
Boc_2O	dicarbonato de terbutilo
BuLi	butil-litio
CSA	ácido canfor-sulfónico

DAST	trifluoruro de dietil-amino-azufre
dba	dibenciliden-acetona
DCM	dicloro-metano (DCM)
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIAD	azodicarboxilato de di-isopropilo
DIPEA	di-isopropil-etil-amina
DMA	dimetil-acetamida
DMF	dimetil-formamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DMTr	4,4'-dimetoxi-tritilo
DPPF	1,1'-bis-difenil-fosfino-ferroceno
EDC	1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodi-imida
Et_3N	trietil-amina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	hora(s)
hex	hexano
HOAt	1-hidroxi-7-aza-benzotriazol
HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
LCMS	cromatografía de líquidos con espectrometría de masas
LDA	di-isopropil-amida de litio
mCPBA	ácido 3-cloro-perbenzoico
MeOH	metanol
min	minuto(s)

MS	espectrometría de masas
NEt_3	trietil-amina
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
R_f	factor de retención (TLC)
RP	fase inversa
Rt	tiempo de retención
rt	temperatura ambiente
sat.	saturado
TBME	terbutil-metil-éter
TFA	ácido trifluoro-acético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa delgada
Xantphos	4,5-bis-(difenil-fosfino)-9,9-dimetil-xanteno

Ejemplo 1: [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico



a) 2-bromo-5-fluoro-4-trietil-silanil-piridina

A una solución de di-isopropil-amina (25.3 gramos, 250 mili-moles) en tetrahidrofurano (THF) (400 mililitros), se le agregó n-BuLi (100 mililitros, 2.5 moles/litro en hexanos) por debajo de -50°C. Se

agregó una solución de 2-bromo-5-fluoro-piridina (41.9 gramos, 238 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (60 mililitros) a la solución de di-isopropil-amida de litio (LDA) a -78°C de una manera por goteo por debajo de -63°C. Después de 60 minutos a -78°C, se agregó trietil-cloro-silano (44 mililitros, 262 milimoles), de una manera rápida, manteniendo la temperatura debajo de -50°C. El baño de enfriamiento se removió, y la mezcla de reacción se dejó alcanzar -20°C. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de HCl acuoso 1M (250 mililitros) y NH_4Cl acuoso (10 por ciento). Se agregó terbutil-metil-éter, y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó, para dar un líquido amarillo. La destilación (punto de ebullición (bp) de 99°C a 101°C, 0.5 mmHg) proporcionó el compuesto del título como un líquido ligeramente amarillo: 66.26 gramos (rendimiento del 96 por ciento).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 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-trietil-silanil-piridin-2-il)-etanona

A una solución de di-isopropil-amina (25.4 gramos, 251 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (500 mililitros), se le agregó n-BuLi (100 mililitros, 2.5 moles/litro en hexanos) por debajo de -50°C. Se agregó una solución de 2-bromo-5-fluoro-4-trietil-silanil-piridina (56.04 gramos, 193 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (60 mililitros) a la solución de di-isopropil-amida de litio (LDA) a -78°C, de una manera por goteo, por debajo de -65°C. Después de 70

minutos a -78°C, se agregó por goteo de una manera rápida DMA (23.51 mililitros, 251 milimoles) a la solución color rojo profundo manteniendo la temperatura debajo de -57°C. Después de 15 minutos, el baño de enfriamiento se removió, y la mezcla de reacción se dejó alcanzar -40°C. La mezcla de reacción fría se vertió sobre una mezcla de HCl acuoso 2M (250 mililitros) / agua (200 mililitros) / salmuera (100 mililitros). Se agregó terbutil-metil-éter, y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó, para dar un aceite amarillo. El producto crudo (64.76 gramos) se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/terbutil-metil-éter (TBME)), para dar el compuesto del título como un líquido amarillo: 58.3 gramos (91 por ciento de rendimiento).

TLC (hexano/terbutil-metil-éter (TBME) 99:1): R_f = 0.25;

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (d, 1H), 2.67 (3, 3H), 0.98-0.93 (m, 9H), 0.91-0.85 (m, 6H).

c) [1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietil-silanil-piridin-2-il)-et-(E)-iliden]-amida del ácido (R)-2-metil-propan-2-sulfínico

Una mezcla de tetraetóxido de titanio (4.26 gramos, 18.69 milimoles), (R)-terbutil-sulfinamida (1.246 gramos, 10.28 milimoles), y 1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietil-silanil-piridin-2-il)-etanona (3.45 gramos, 9.34 milimoles, 90 por ciento puro) en tetrahidrofurano (THF) (25 mililitros), se puso a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 6 horas. La mezcla de reacción fría se vertió sobre salmuera helada (200 mililitros) con agitación suave. El

precipitado se filtró a través de un cojín de Hyflo, y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El aceite amarillo crudo (4.55 gramos) se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 94:6), para dar el compuesto del título como un aceite color amarillo. 3.35 gramos (82 por ciento de rendimiento).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo, 5:1): R_f = 0.50;

HPLC: Rt_{H1} = 1.56 minutos; ESIMS: 435, 437 [$(M+H)^+$, 1Br];

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.01-0.98 (m, 9H), 0.92-0.89 (m, 6H).

d) Etil-éster del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-4-trietil-silanil-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-((R)-2-metil-propan-2-sulfinil-amino)-butírico

A una suspensión de zinc (466 miligramos, 7.12 milimoles), y cloruro de cobre(I) (34 miligramos, 0.344 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) seco (20 mililitros), se le agregaron 3 gotas de trimetil-cloro-silano bajo nitrógeno para activar el zinc. Después de 10 minutos, se agregó lentamente 2-bromo-2,2-difluoro-acetato de etilo (1.398 gramos, 6.89 milimoles), mediante una jeringa, durante un período de 10 minutos a 25°C (ligeramente exotérmica). La mezcla de reacción se mantuvo en un baño de ultrasonido durante 45 minutos. Esta suspensión fina negra se agregó por goteo a una solución de la [1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietil-silanil-piridin-2-il)-et-(E)-iliden]-amida del ácido (R)-2-metil-propan-2-sulfínico (1 gramo, 2.296

milimoles) en tetrahidrofurano (THF) seco (10 mililitros), a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. Después de 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agregó a una solución acuosa fría de cloruro de amonio (5 por ciento), y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso (solución al 5 por ciento), agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El aceite castaño crudo (1.5 gramos) se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 83:17), para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro. 984 miligramos (77 por ciento de rendimiento).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo, 2:1): R_f = 0.46;

HPLC: Rt_{H1} = 1.54 minutos; ESIMS: 559, 561 [$(M+H)^+$, 1Br];

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 (d, 1H), 5.48 (s, NH), 4.38 (q, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.00-0.96 (m, 9H), 0.90-0.86 (m, 6H).

Diaestereoisómero menor R_f = 0.64 (2:1 de ciclohexano:acetato de *etilo).*

e) Etil-éster del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-((R)-2-metil-propan-2-sulfinil-amino)-butírico

El KF recién molido (195 miligramos, 3.36 milimoles) se agregó a una solución del etil-éster del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-4-trietil-silanil-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-((R)-2-metil-propan-2-sulfinil-amino)-butírico (940 miligramos, 1.68 milimoles), y ácido acético (0.192 mililitros, 3.36 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (7

mililitros). Se agregó dimetil-formamida (DMF) (7 mililitros), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo (733 miligramos) se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 7:3), para dar el compuesto del título como un aceite ligeramente amarillo. 664 miligramos (88 por ciento de rendimiento).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo, 1:1): R_f = 0.38;

HPLC: Rt_{H1} = 1.08 minutos; ESIMS: 445, 447 [$(M+H)^+$, 1Br];

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51-7.46 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 5.38 (br. s, 1H, NH), 4.37 (q, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.26 (s, 9H).

f) [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2,difluoro-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propan-2-sulfínico

A una solución del etil-éster del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-((R)-2-metil-propan-2-sulfinil-amino)-butírico (513 miligramos, 1.15 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (11.5 mililitros), se le agregó borohidruro de litio (52.8 miligramos, 2.30 milimoles). La reacción ligeramente exotérmica se agitó durante 2.5 horas a temperatura ambiente. Se agregó hielo triturado, y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó; 465 miligramos (rendimiento cuantitativo) de una

resina ligeramente amarilla, la cual se utilizó sin purificación en el siguiente paso.

TLC (tolueno/acetato de etilo, 7:3): R_f = 0.16;

HPLC: Rt_{H1} = 0.93 minutos; ESIMS: 403, 405 [$(M+H)^+$, 1Br];

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 5.84 (s amplio, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

g) (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-butan-1-ol

A una solución de la [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2,difluoro-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propan-2-sulfínico (1.33 gramos, 3.30 milimoles) en dioxano (26.6 mililitros), se le agregó HCl/dioxano 4N (3.3 mililitros, 13.19 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 21 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y al residuo se le agregó acetato de etilo y hielo triturado. La fase orgánica se extrajo con agua, y se hizo alcalina con carbonato de potasio sólido. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. 930 miligramos de un sólido incoloro (94 por ciento de rendimiento).

TLC (tolueno/acetato de etilo, 7:3): R_f = 0.25;

HPLC: Rt_{H1} = 0.44 minutos; ESIMS: 299, 301 [$(M+H)^+$, 1Br];

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-D_6): δ 7.73 (m, 2H, Ar), 7.29 (s amplio, 1H), 6.69 (s amplio, 1H), 5.30 (t, 1H), 3.79 (m, 2H), 1.57 (d, 3H).

h) (R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il-amina

Una solución del (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-butan-1-ol (150 miligramos, 0.49 milimoles), y bromociano (106 miligramos, 1 milimol) en etanol (5 mililitros), se calentó durante 19 horas a 85°C en un frasco para microondas tapado. El solvente se evaporó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con amoníaco acuoso, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo (136 miligramos) se pasó por cromatografía sobre sílice (tolueno/acetato de etilo, 1:1), para proporcionar el material de partida recuperado (27 miligramos), y el compuesto del título: 64 miligramos (40 por ciento de rendimiento).

TLC (tolueno/acetato de etilo, 1:1): R_f = 0.17;

HPLC: Rt_{H1} = 0.56 minutos; ESIMS: 324, 326 [$(M+H)^+$, 1Br];

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-D_6): δ 7.69 (m, 2H), 5.82 (s amplio, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 1.63 (s, 3H).

i) Terbutil-éster del ácido [(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il]-carbámico

Una solución de la (R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il-amina (60 miligramos, 0.185 milimoles), anhídrido de Boc (42.3 miligramos, 0.194 milimoles), y base de Hünig (64.7 microlitros, 0.37 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1.9 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con

acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. 76 miligramos (85 por ciento de rendimiento).

TLC (tolueno/acetato de etilo, 7:3): R_f = 0.38;

HPLC: Rt_{H1} = 1.08 minutos; ESIMS: 424, 426 [$(M+H)^+$, 1Br];

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58-7.30 (m, 2H, Ar), 4.40-4.30 (m, 2H), 1.90 (s amplio, 3H), 1.52 (s, 9H).

j) Terbutil-éster del ácido ((R)-4-{6-[(5-ciano-3-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-fluoro-piridin-2-il}-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il)-carbámico

Una mezcla desgasificada del terbutil-éster del ácido [(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il]-carbámico (70 miligramos, 0.145 milimoles), amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico (25.7 miligramos, 0.160 milimoles), Xantphos (30.2 miligramos, 0.052 milimoles), carbonato de cesio (67.6 miligramos, 0.203 milimoles), y $Pd_2(dba)_3$ (16.45 miligramos, 0.017 milimoles), se calentó bajo argón en dioxano (2.9 mililitros) a 60°C durante 5 horas. La mezcla de reacción (suspensión color gris-café) se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato, y entonces se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. 166 miligramos de un sólido color café. El producto crudo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (tolueno/acetato de etilo, 7:3), para dar el compuesto del título como un sólido blanco. 28 miligramos (38 por ciento de rendimiento).

TLC (tolueno/acetato de etilo, 7:3): R_f = 0.25;

HPLC: Rt_{H1} = 1.18 minutos; ESIMS: 505 [$(M+H)^+$];

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.7 (s amplio, 1H), 10.49 (s amplio, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.49 (d amplio, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.6 (t amplio, 1H), 4.49 – 4.30 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.92 (s amplio, 3H), 1.55 (s, 9H).

k) [6-((R)-2-amino-5.5-difluoro-4-metil-5.6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico

Una solución del terbutil-éster del ácido ((R)-4-{6-[(5-ciano-3-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-fluoro-piridin-2-il}-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il)-carbámico (26 miligramos, 0.052 milimoles), y ácido trifluoro-acético (TFA) (200 microlitros, 2.6 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1.3 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se diluyó con amoníaco acuoso y acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. 24 miligramos de un sólido amarillento. La trituración con ciclohexano, proporcionó el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo. 17 miligramos (80 por ciento de rendimiento).

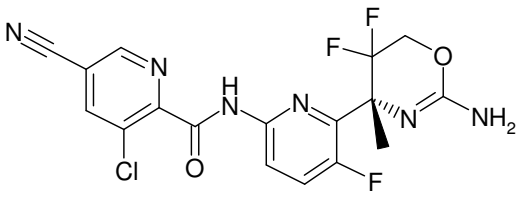
HPLC: Rt_{H1} = 0.72 minutos; ESIMS: 405 [$(M+H)^+$];

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-D_6): δ 10.71 (s amplio, 1H, NH), 9.01 (s amplio, 1H), 8.43 (s amplio, 1H), 8.19 (d amplio, 1H), 7.76 (t, 1H), 5.77 (s amplio, 2H, NH_2), 4.32 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.67 (s

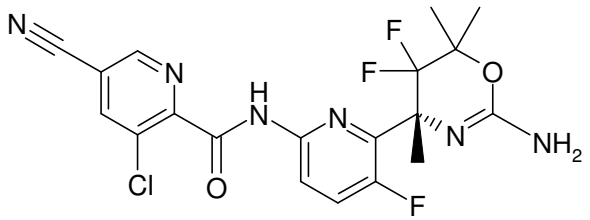
amplio, 3H).

Ejemplo 2: El compuesto enlistado en la Tabla 1 se preparó mediante un procedimiento análogo al empleado en el Ejemplo 1.

Tabla 2

Ejemplo	Compuesto	^{1}H-RMN (δ; $CDCl_3$)	MS [m/z; $(M+1)^+$]
2	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridin-2-carboxílico	10.15 (br. s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 4.22-4.14 (m, 2H), 1.84 (t, 3H)	LCMS: Rt_{H1} = 0.67 minutos. [M+1] = 425.0, 427.0

Ejemplo 3: **[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridin-2-carboxílico**



a) [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2,difluoro-3-hidroxi-1,3-dimetil-butil]-amida del ácido (R)-2-metil-propan-2-sulfínico

Al cloruro de metil-magnesio 3M en tetrahidrofurano (THF) (38.3 mililitros, 115 milimoles), se le agregó una solución del etil-éster del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-((R)-2-metil-propan-2-sulfinil-amino)-butírico (5.12 gramos, 11.5 milimoles, ejemplo 1e)) en tetrahidrofurano (THF) (102 mililitros), a temperatura ambiente. Después de 2 horas de agitación, la reacción se apagó con la adición de una solución acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo (4.78 gramos) se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 6:4), para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. 2.97 gramos (59.9 por ciento de rendimiento).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo, 6:4, gel de sílice, UV 254): R_f = 0.32;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.09 minutos; (100 por ciento puro; ESI+-MS: m/z 431 [$(M+H)^+$]);

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.83 - 7.70 (m, 2 H), 6.10 (s, 1 H), 5.48 (s, 1 H), 1.93 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.18 (s, 9 H), 1.07 (s, 3 H).

b) (R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il-amina

Una solución de la [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2,difluoro-3-hidroxi-1,3-dimetil-butil]-amida del ácido (R)-2-metil-propan-2-sulfínico (2.95 gramos, 6.84 milimoles), y bromuro de cianógeno (2.24 gramos, 20.52 milimoles) en etanol seco (68 mililitros), se selló con un tapón de vidrio, y se calentó a 85°C durante 9 horas. La solución de la reacción se evaporó al vacío, y el producto crudo se absorbió con acetato de etilo y amoníaco acuoso 2M. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo (2.74 gramos) se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (tolueno/acetato de etilo, 6:4), para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. 1.19 gramos (48.9 por ciento de rendimiento).

LC-MS: Rt_{H1} = 67 minutos; (99 por ciento puro; ESI+-MS: m/z 352 [$(M+H)^+$], 354);

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.72 - 7.59 (m, 2 H), 5.83 (br. s, 2 H), 1.67 (d, *J* = 4.0 Hz, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 3 H).

c) [Bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il]-amina

A una solución de la (R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il-amina (106 miligramos, 0.301 milimoles), y trietil-amina (60.9 miligramos, 0.602 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (3 mililitros), se le agregó cloruro de 4,4'-dimetoxi-tritilo sólido (112 miligramos, 0.331 mili-

moles), bajo una atmósfera de argón. La solución verde se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se evaporó al vacío. El producto crudo se absorbió con acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. La filtración sobre gel de sílice (4.4 gramos, tolueno/acetato de etilo, 6:4) proporcionó el compuesto del título como una espuma color azul-gris (202 miligramos, 96 por ciento).

TLC (tolueno/acetato de etilo, 6:4, gel de sílice, UV 254): R_f = 0.60;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.22 minutos; (94 por ciento puro; ESI+-MS: m/z 654 $[(M+H)^+]$; 656);

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.72 - 7.61 (m, 2 H), 7.32 - 7.13 (m, 9 H), 6.84 - 6.77 (m, 4 H), 6.71 (br. s, 1H), 3.71 (s, 6 H), 1.16 (br. s, 3H), 1.12 (br. s, 3H), 1.07 (br. s, 3 H).

d) [6-((R)-2-{[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-amino}-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridin-2-carboxílico

Una mezcla desgasificada de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il]-amina (196 miligramos, 0.299 milimoles), amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico (59.8 miligramos, 0.329 milimoles), Xantphos (62.4 miligramos, 0.108 milimoles), carbonato de cesio (139 miligramos, 0.419 milimoles), y $Pd_2(dba)_3$ (33.9 miligramos, 0.036 milimoles), se calentó bajo argón

en dioxano (6 mililitros) a 60°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato, y entonces se filtró a través de Hyflo. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó, para dar 226 miligramos de una espuma amarillenta. El producto crudo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (tolueno/acetato de etilo, 8:2), para dar el compuesto del título como una espuma color amarillo claro. 92 miligramos (38.6 por ciento de rendimiento).

LC-MS: Rt_{H1} = 1.20 minutos (95 por ciento puro; ESI+-MS: 755, [$(M+H)^+$];756, 757, 758);

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.24 (br. s, 1 NH), 8.74 (br. d, 1 H), 8.36 (dd, 1 H), 8.21 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.42 - 6.79 (m, 13 H + 1NH), 3.79 (s, 6 H), 1.60 (br. s, 3 H), 0.89 (br. s, 3 H), 0.78 (br. s, 3 H).

e) [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridin-2-carboxílico

Una solución de la [6-((R)-2-{[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-amino}-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridin-2-carboxílico (85 miligramos, 0.113 milimoles), ácido trifluoro-acético (TFA) (572 microlitros, 7.43 milimoles), y trietil-silano (54 microlitros, 0.338 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1.1 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se

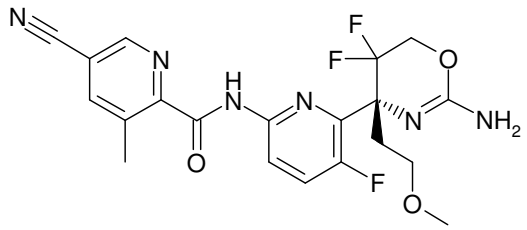
evaporó, y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó, para dar 119 miligramos de una resina color café-amarillento. El producto se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (RediSep 12 g, acondicionado con acetato de etilo/metanol, 95:5, y eluido con acetato de etilo), para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. 38 miligramos (74.6 por ciento de rendimiento).

TLC (acetato de etilo/metanol, 95:5, gel de sílice, UV 254): R_f = 0.29;

LC-MS: Rt_{H1} = 0.76 minutos (100 por ciento puro; ESI+-MS: 453, [$(M+H)^+$], 455);

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.66 (s muy amplio, 1 NH), 12.03 (br. s, 1 NH), 10.29 (br. s, 1 NH), 8.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.49 (dd, 1 H), 8.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 5.74 (br. s, 1 NH), 2.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 3 H).

<u>Ejemplo 4:</u> {6-[(R)-2-amino-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il]-5-fluoro-piridin-2-il}-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico



a) 1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietil-silanil-piridin-2-il)-3-metoxi-

propan-1-ona

A una solución de la 1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietil-silanil-piridin-2-il)-etanona (11.6 gramos, 33.9 milimoles, Ejemplo 1, paso b) en dicloro-metano (DCM) (50 mililitros), se le agregó base de Hünig (6.21 mililitros, 35.6 milimoles) a 0°C, seguida por triflato de TMS (6.43 mililitros, 35.52 milimoles, 1.05 equivalentes), bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 40 minutos. Se agregaron por goteo dimetoxi-metano (2.71 gramos, 35.6 milimoles), y 2,6-diterbutil-piridina (0.648 gramos, 3.39 milimoles), a 0°C. Entonces se agregó triflato de TMS (0.61 mililitros, 3.39 milimoles) a la mezcla de reacción. Después de 30 minutos el baño de enfriamiento se removió y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche (18 horas). La mezcla de reacción se vertió sobre salmuera fría, se diluyó con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó completamente con una solución de $NaHSO_4$ al 10 por ciento, una solución saturada de bicarbonato de sodio (saturada con NaCl), y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo (13.52 gramos) se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (320 gramos, ciclohexano/acetato de etilo, 95:5), para dar el compuesto del título como un líquido amarillo: 9.18 gramos (72 por ciento de rendimiento).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo, 5:1): R_f = 0.61;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.43 minutos (100 por ciento puro; ESI+-MS: 376, [$(M+H)^+$], 378);

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 3.83 (t,

J = 6.2 Hz, 2 H), 3.41 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 3.39 (s, 3H), 1.06 - 0.82 (m, 15 H).

b) [1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietil-silanil-piridin-2-il)-3-metoxi-prop-(E)-iliden]-amida del ácido (S)-2-metil-propan-2-sulfínico

Una mezcla de tetraetóxido de titanio (11.03 gramos, 48.4 milimoles), (S)-terbutil-sulfinamida (3.52 gramos, 29 milimoles), y 1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietil-silanil-piridin-2-il)-3-metoxi-propan-1-ona (9.1 gramos, 24.18 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros), se agitó a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 34 horas. La mezcla de reacción fría se diluyó con acetato de etilo, y se vertió en salmuera helada (200 mililitros) con agitación suave. El precipitado se filtró a través de un cojín de Hyflo, y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El aceite crudo color amarillento-café (10.67 gramos) se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (columna Redisep 120 g, ciclohexano/acetato de etilo, 95:5), para dar el compuesto del título como un aceite color amarillo-naranja. 7.51 gramos (63.5 por ciento de rendimiento).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo, 10:1): R_f = 0.23;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.53 minutos (98 por ciento, ESI+-MS: m/z 479 [$(M+H)^+$, 1Br], 481).

c) Etil-éster del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-4-trietil-silanil-piridin-2-il)-2,2-difluoro-5-metoxi-3-((S)-2-metil-propan-2-sulfinil-amino)-pentanoico

A una suspensión de zinc (3.07 gramos, 47 milimoles), y cloruro de cobre(I) (233 miligramos, 2.349 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) seco (90 mililitros), se le agregaron 4 gotas de trimetil-cloro-silano bajo nitrógeno para activar el zinc. Después de 10 minutos, se agregó lentamente 2-bromo-2,2-difluoro-acetato de etilo (9.54 gramos, 47 milimoles) mediante una jeringa durante un período de 20 minutos entre 25°C y 30°C ajustados con un baño de enfriamiento externo (exotérmico). La mezcla de reacción se mantuvo en un baño de ultrasonido durante 30 minutos. Esta suspensión fina negra se agregó por goteo a una solución de la [1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietil-silanil-piridin-2-il)-3-metoxi-prop-(E)-iliden]-amida del ácido (S)-2-metil-propan-2-sulfínico (7.51 gramos, 15.66 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) seco (75 mililitros) a 0°C bajo una atmósfera inerte. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se mantuvo a 50°C durante 2 horas, y se agregó entonces a una solución acuosa fría de cloruro de amonio (5 por ciento). Se agregó acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso (solución al 5 por ciento), agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El aceite amarillento crudo (9.77 gramos, una mezcla de aproximadamente 4:1 de diaestereoisómeros) se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (columna Redisep 120 g, ciclohexano/acetato de etilo, 85:15), para dar el compuesto del título como un aceite color amarillo. 6.11 gramos de un aceite amarillo.

(64.6 por ciento de rendimiento).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo, 2:1): R_f = 0.47;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.54 minutos (100 por ciento, ESI+-MS: m/z 604 [$(M+H)^+$, 1Br], 606);

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.63 (br. s, 1 H), 4.22 - 4.04 (m, 2 H), 3.77 - 3.68 (m, 1 H), 3.31 - 3.20 (m, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 3.11 - 3.00 (m, 1 H), 2.97 -2.84 (m, 1 H), 1.35 (s, 9 H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.04 - 0.95 (m, 9 H), 0.94 - 0.83 (m, 6 H).

No se aisló el diaestereoisómero menor R_f = 0.35 (2:1 de ciclohexano : acetato de etilo).

d) Etil-éster del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-5-metoxi-3-((S)-2-metil-propan-2-sulfinil-amino)-pentanoico

El KF recién molido (1.174, 20.21 milimoles) se agregó a una solución del etil-éster del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-4-trietil-silanil-piridin-2-il)-2,2-difluoro-5-metoxi-3-((S)-2-metil-propan-2-sulfinil-amino)-pentanoico (6.10 gramos, 10.11 milimoles), y ácido acético (1.157 mililitros, 20.21 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (39.8 mililitros). Se agregó dimetil-formamida (DMF) (39.8 mili-litros), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo (4.85 gramos, 98 por ciento de rendimiento) se utilizó sin

purificación en el siguiente paso.

TLC (ciclohexano/acetato de etilo, 1:1): R_f = 0.33;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.11 minutos (100 por ciento, ESI+-MS: m/z 489 [$(M+H)^+$, 1Br], 491);

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 - 7.48 (m, 1 H), 7.41 - 7.30 (m, 1 H), 6.54 (br. s, 1 H), 4.25 - 4.05 (m, 2 H), 3.77 - 3.64 (m, 1 H), 3.34 - 3.22 (m, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 3.08 -2.97 (m, 1 H), 2.94 -2.86 (m, 1 H), 1.34 (s, 9 H), 1.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H).

e) [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-propil]-amida del ácido (S)-2-metil-propan-2-sulfínico

A una solución del etil-éster del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-5-metoxi-3-((S)-2-metil-propan-2-sulfinil-amino)-pentanoico (2.4 gramos, 4.90 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (38 mililitros), se le agregó borohidruro de litio (214 miligramos, 9.81 milimoles) en 2 porciones. La reacción ligeramente exotérmica se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Se agregó hielo triturado cuidadosamente, y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. La resina amarillenta cruda (2.05 gramos) se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (columna Redisep 40 g, ciclohexano/acetato de etilo, 4:6), para dar el compuesto del título como una resina incolora. 1.50 gramos (68.4 por ciento de rendimiento).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo, 1:1): R_f = 0.13;

LC-MS: Rt_{H1} = 0.84 minutos (100 por ciento, ESI+-MS: m/z 447 [$(M+H)^+$, 1Br], 449);

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 - 7.45 (m, 1 H), 7.37 - 7.29 (m, 1 H), 6.34 - 6.25 (br. s, 1 H), 3.95 - 3.63 (m, 2+1 H), 3.40 - 3.27 (m, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 3.05 -2.94 (m, 1 H), 2.84 -2.73 (m, 1 H), 2.19 -2.11 (m, 1 H, OH), 1.35 (s, 9 H).

f) (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-5-metoxi-pentan-1-ol

A una solución de la [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-propil]-amida del ácido (S)-2-metil-propan-2-sulfínico (1.50 gramos, 3.33 milimoles) en metanol (MeOH) (8.4 mililitros), se le agregó HCl 2M en dietil-éter (6.56 mililitros, 13.11 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó amoníaco 7 M en metanol (MeOH) (2.7 mililitros), y la suspensión incolora resultante se evaporó al vacío. El sólido restante se trituró con dicloro-metano (DCM) tibio, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró, y se enjuagó con dicloro-metano (DCM). El filtrado se evaporó proporcionando el compuesto del título, el cual se utilizó sin purificación en el siguiente paso. 1.42 gramos de un aceite viscoso incoloro. 100 por ciento de rendimiento.

TLC (ciclohexano/acetato de etilo, 4:6): R_f = 0.41;

LC-MS: Rt_{H1} = 0.52 minutos (100 por ciento, ESI+-MS: m/z 343 [$(M+H)^+$, 1Br], 345);

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 (dd, *J* = 3.1, 8.4 Hz, 1 H),

7.34 (dd, *J* = 8.4, 9.9 Hz, 1 H), 4.23 - 4.06 (m, 1 H), 3.81 (s, 1 H + OH), 3.66 - 3.56 (m, 1 H), 3.30 - 3.21 (m, 1 H), 3.17 (s, 3 H), 2.77 - 2.66 (m, 1 H), 2.57 -2.43 (m, 1 H).

g) N-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il]-4-nitro-benzamida

A una solución de (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-5-metoxi-pentan-1-ol (1.15 gramos, 3.35 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (27.9 mililitros), se le agregó isotiocianato de nitro-benzoílo (767 miligramos, 3.69 milimoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se agregaron DCC (760 miligramos, 3.69 milimoles) y trietil-amina (34.1 miligramos, 0.337 milimoles). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 19 horas, y finalmente, la mezcla de reacción se mantuvo a 70°C durante 5 horas. La solución color amarillo-naranja se enfrió y se evaporó al vacío. El producto crudo (2.7 gramos) se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (columna Redisep 120 g, ciclohexano/acetato de etilo, 7:3), para dar el compuesto del título como una espuma color amarillo claro. 650 miligramos (35.6 por ciento de rendimiento).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo, 7:3): R_f = 0.17;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.15 minutos (95 por ciento, ESI+-MS: m/z 517 [$(M+H)^+$, 1Br], 519);

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.07 (br. s, 1 H), 8.49 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 8.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.68 - 7.58 (m, 1 H), 7.49 - 7.40 (m, 1 H), 4.59 - 4.42 (m, 1 H), 4.35 - 4.19 (m, 1 H), 3.87 - 3.72 (m, 1

H), 3.54 - 3.39 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.02 -2.88 (m, 1 H), 2.71 -2.57 (m, 1 H).

h) (R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il-amina

Una suspensión de la N-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H[1,3]-oxazin-2-il]-4-nitro-benzamida (640 miligramos, 1.237 milimoles), y carbonato de potasio (513 miligramos, 3.71 milimoles) en metanol (MeOH) (18.7 mililitros), se agitó durante 22 horas a temperatura ambiente. La solución amarilla resultante se evaporó, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. 400 miligramos de un sólido amarillo (88 por ciento de rendimiento). El producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

TLC (ciclohexano/acetato de etilo, 1:1): R_f = 0.14;

LC-MS: Rt_{H1} = 0.59 minutos (100 por ciento, ESI+-MS: m/z 368 [$(M+H)^+$, 1Br], 370);

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53 - 7.43 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 4.35 - 4.18 (m, 1 H), 4.14 - 4.01 (m, 1 H), 3.71 - 3.62 (m, 1 H), 3.53 - 3.40 (m, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.26 - 3.10 (m, 1 H), 3.05 -2.93 (m, 1 H), 2.32 -2.14 (br. s, 1 H, NH), 1.77 -1.47 (br. s, 2 H, NH más res. agua).

i) [Bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il]-amina

A una solución de la (R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il-amina (200 miligramos, 0.543 milimoles), y trietil-amina (110 miligramos, 1.087 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (5.4 mililitros), se le agregó cloruro de 4,4'-dimetoxi-tritilo sólido (202 miligramos, 0.598 milimoles), bajo una atmósfera de argón. La solución verde se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y entonces se evaporó al vacío. El producto crudo se absorbió con acetato de etilo, y se lavó con ácido cítrico acuoso, una solución acuosa de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo (380 miligramos) se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (columna Redisep 12 g, ciclohexano/acetato de etilo, 8:2), para dar el compuesto del título como una espuma incolora. 339 miligramos (93 por ciento de rendimiento).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo, 8:2): R_f = 0.29;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.23 minutos (100 por ciento, ESI+-MS: m/z 670 [$(M+H)^+$, 1Br], 672);

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49 - 7.16 (m, 11 H), 6.87 - 6.78 (m, 4 H), 5.41 - 5.28 (m, 1 H), 3.87 - 3.59 (m, 9 H), 3.07 (m, 4 H), 2.99 -2.85 (m, 1 H), 2.74 -2.60 (m, 1 H).

j) {6-[(R)-2-{[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-amino}-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il]-5-fluoro-piridin-2-il}-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico

Una mezcla desgasificada de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il]-amina (330 miligramos, 0.492 milimoles), amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico (95 miligramos, 0.591 milimoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina racémica (21.65 miligramos, 0.148 milimoles), carbonato de potasio (150 miligramos, 1.083 milimoles), y yoduro de cobre (28.1 miligramos, 0.148 milimoles), se puso a reflujo bajo argón en dioxano (12.3 mililitros) durante 20 horas. La mezcla de reacción se evaporó, se absorbió en acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó, para dar 406 miligramos de una espuma color rojo-café. El producto crudo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (columna Redisep 12 g, tolueno/acetato de etilo, 8:2), para dar el compuesto del título como una espuma rosada. 152 miligramos (37.4 por ciento de rendimiento).

TLC (tolueno/acetato de etilo, 8:2): R_f = 0.37;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.22 minutos (91 por ciento puro; ESI+-MS: 751).

k) {6-[(R)-2-amino-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il]-5-fluoro-piridin-2-il}-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico

Una solución de la {6-[(R)-2-{[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-amino}-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il]-5-fluoro-piridin-2-il}-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridin-2-

carboxílico (146 miligramos, 0.194 milimoles), ácido trifluoro-acético (TFA) (0.989 mililitros, 12.83 milimoles), y trietil-silano (0.093 mililitros, 0.583 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1.9 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se diluyó con acetato de etilo, 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. 142 miligramos de una resina incolora. El producto se pasó por cromatografía sobre una placa de gel de sílice de preparación (2 milímetros, 20 x 20 centímetros, Merck, dicloro-metano (DCM)/metanol, 95:5), para dar el compuesto del título como una espuma incolora. 74 miligramos (85 por ciento de rendimiento).

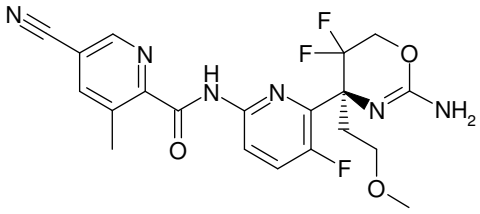
TLC (dicloro-metano (DCM)/metanol, 95:5, gel de sílice, UV 254): R_f = 0.28;

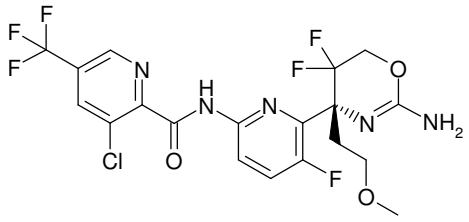
LC-MS: Rt_{H1} = 0.76 minutos (100 por ciento puro; ESI+-MS: 449 [$(M+H)^+$]);

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.70 (br. s, 1 H, NH), 9.00 (br. s, 1 H), 8.45 (br. s, 1 H), 8.30 - 8.13 (m, 1 H), 7.84 - 7.66 (m, 1 H), 5.88 (br. s, 3 H), 4.45 - 4.25 (m, 1 H), 4.19 - 4.00 (m, 1 H), 3.62 - 3.44 (m, 1 H), 3.27 - 3.18 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 2.96 -2.83 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.00 -1.88 (m, 1 H).

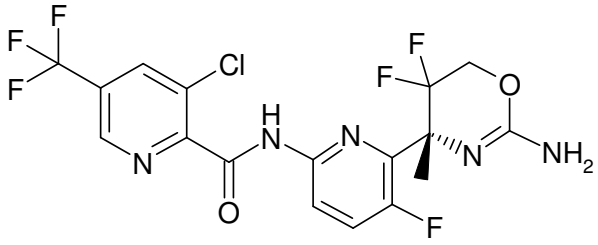
Ejemplos 5-6: Los compuestos enlistados en la Tabla 3 se prepararon mediante un procedimiento análogo a aquél empleado en el Ejemplo 4. Sin embargo, para el Ejemplo 5, se utilizó la (R)-terbutil-sulfinamida para formar la sulfoximina en el paso 4b.

Tabla 3

Ejemplo	Compuesto	^{1}H-RMN (solvente; δ)	MS [m/z; (M+1)$^+$]
5	 {6-[(S)-2-amino-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il]-5-fluoro-piridin-2-il}-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico	(400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.69 (br. s, 1H), 8.92 - 8.82 (m, 1H), 8.55 - 8.43 (m, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 4.61 - 4.45 (m, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.01 -2.88 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.58 -2.43 (m, 1H)	LCMS : Rt_{H3} = 0.75 [M+1] = 449

Ejemplo	Compuesto	^{1}H-RMN (solvente; δ)	MS [m/z; $(M+1)^+$]
6	 {6-[(R)-2-amino-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il]-5-fluoro-piridin-2-il}-amida del ácido 3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	(400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.47 (br. s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 4.25-4.33 (d, 1H), 3.97 - 4.20 (m, 1H), 3.42 - 3.56 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.78 -2.92 (m, 1H), 2.15 -2.31 (m, 1H)	LCMS : Rt_{H2} = 0.81 [M+1] = 514.0

<u>Ejemplo 7:</u> [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico



a) [Bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il]-amina

La (R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il-amina (5 gramos, 15.43 milimoles, Ejemplo 1, intermediario h) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (154 mililitros) bajo argón, se le agregaron trietil-amina (4.30 mililitros, 30.9 milimoles) y cloruro de 4,4'-dimetoxi-tritilo (5.75 gramos, 16.97 mili-moles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se removió al vacío, y el residuo se absorbió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 por ciento, agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (columna Redisep 120 g, ciclohexano/etilo), para dar el compuesto del título: 8.16 gramos (69.2 por ciento de rendimiento).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo, 3:1, gel de sílice, UV 254): R_f = 0.45;

LC-MS: Rt_{H2} = 1.37 minutos; (ESI+-MS: m/z 626 [$(M+H)^+$,1Br]; 628);

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.71 (dd, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.32 - 7.08 (m, 9 H), 6.86 (s, 1H), 6.81-6.77 (m, 4 H), 4.07 - 4.05 (m, 1 H), 4.02 - 3.98 (m, 1 H), 3.71 (s, 6 H), 1.05 (br. s., 3 H).

b) [(R)-4-(6-amino-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-

dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il]-[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-amina

A una solución de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il]-amina (23.4 gramos, 28.8 milimoles) en amoníaco (173 mililitros, 1.21 moles, 7M en metanol (MeOH)), en un frasco para microondas, se le agregaron etilenglicol (240 mililitros) y metanol (MeOH) (240 mililitros). Se agregó óxido de cobre Cu_2O (1.21 gramos, 8.46 milimoles), y el frasco se selló. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 43 horas. La mezcla de reacción fría se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua, amoníaco acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (400 gramos, dicloro-metano (DCM)/metanol, 98:2 + amoníaco al 0.2 por ciento), para dar el compuesto del título: 4.29 gramos (25 por ciento de rendimiento).

TLC (dicloro-metano (DCM)/metanol, 95:5 + amoníaco al 0.5 por ciento, gel de sílice, UV 254): R_f = 0.29;

LC-MS: Rt_{H2} = 1.03 minutos; (ESI+-MS: m/z 563 $[(M+H)^+]$);

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.25 - 7.32 (m, 2 H) 7.10 - 7.24 (m, 8 H) 6.77 (d, 4 H) 6.59 (s, 1 H) 6.41 (dd, 1 H) 5.77 (d, 2 H) 4.09 - 4.22 (m, 1 H) 3.91 - 4.01 (m, 1 H) 3.70 (s, 6 H) 0.97 (br. s., 3 H).

c) [6-((R)-5,5-difluoro-2-{[(4-metoxi-fenil)(3-metoxi-fenil)-fenil-metil]-amino}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-

piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico

La [(R)-4-(6-amino-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il]-[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-amina (250 miligramos, 0.444 milimoles), ácido 3-cloro-5-(trifluoro-metil)-picolínico (120 miligramos, 0.533 milimoles), y HOAt (109 miligramos, 0.800 milimoles), se disolvieron en dimetil-formamida (DMF) (4.44 mililitros), bajo argón. Se agregó EDCxHCl (128 miligramos, 0.667 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (columna Redisep 12 g, ciclohexano/acetato de etilo), para dar el compuesto del título: 100 miligramos (29.2 por ciento de rendimiento).

LC-MS: Rt_{H2} = 1.43 minutos; (96 por ciento de pureza; ESI+-MS: m/z 770 [$(M+H)^+$,1Cl]; 772);

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.22 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 7.71 (dd, 1 H), 7.30 - 7.24 (m, 2 H), 7.23 - 7.10 (m, 7 H), 6.81 - 6.74 (m, 5 H), 4.33-4.23 (m, 1 H), 4.08-4.00 (m, 1 H), 3.70 (s, 6 H), 1.06 (br. s, 3 H).

d) [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico

La [6-((R)-5,5-difluoro-2-{[(4-metoxi-fenil)(3-metoxi-fenil)-fenil-

metil]-amino}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (80 miligramos, 0.104 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (0.1039 mililitros), se agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (80.0 microlitros, 1.04 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de acetato de etilo helado y NH_4OH (peso = 25 por ciento). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (columna 4 g, dicloro-metano (DCM)/metanol, 95:5 + amoníaco al 0.5 por ciento), para dar el compuesto del título: 32 miligramos (65.9 por ciento de rendimiento).

LC-MS: Rt_{H1} = 0.79 minutos; (100 por ciento de pureza; ESI+-MS: m/z 468 [$(M+H)^+$,1Cl]; 470);

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.21 (br. s, 1 H), 8.86 (d, 1 H), 8.40 (dd, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 4.21 - 4.13 (m, 4 H), 1.83 (t, 3 H).

<u>Ejemplo 7a:</u> Síntesis alternativa de [6-((R)-2-amino-5,5-di-fluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico

a) (R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il-amina

La sal de (+)-ácido canfor-sulfónico de (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-butan-1-ol (12.75 gramos,

23.99 milimoles) se dividió entre terbutil-metil-éter (TBME) y Na_2CO_3 acuoso (peso = 10 por ciento), las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con terbutil-metil-éter (TBME), y la capa orgánica se extrajo con NaCl acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2CO_3, y el solvente se evaporó, para proporcionar la base libre como cristales blancos.

A una solución del (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-butan-1-ol (9.49 gramos, 31.7 milimoles) en EtOH (256 mililitros), se le agregaron $NaHCO_3$ (1.066 gramos, 12.69 milimoles), y bromuro de cianógeno (10.08 gramos, 95 milimoles), y la mezcla se calentó a 85°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el solvente se evaporó, y el residuo se absorbió en HCl 1N y terbutil-metil-éter (TBME), las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con HCl 1N. Las capas acuosas se combinaron, se basificaron mediante la adición de Na_2CO_3 sólido, y se extrajeron con el terbutil-metil-éter (TBME) (2 veces). Los extractos del terbutil-metil-éter (TBME) combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, y se secaron con K_2CO_3, para proporcionar el producto deseado como una resina amarilla. Este material se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación.

HPLC: Rt_{H5} = 2.716 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 324.0/326.0; ^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7.76 - 7.59 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 1H), 1,63 (br. s, 3H).

b) (R)-4-(6-amino-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il-amina

A una solución de la (R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il-amina (8.73 gramos, 23.17 milimoles) en etilenglicol (139 mililitros), y NH_3 acuoso (peso = 25 por ciento, 108 mililitros) en una autoclave, se le agregó óxido de cobre(I) (497 miligramos, 3.47 milimoles), y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con NH_3 acuoso (peso = 12 por ciento, 2 veces), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se disolvió en terbutil-metil-éter (TBME), y se extrajo con HCl 1N (2 veces). Las capas acuosas combinadas se basificaron mediante la adición de Na_2CO_3 sólido, se agregó algo de NaCl, y la solución acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (4 veces). Los extractos del dicloro-metano (DCM) combinados se secaron con K_2CO_3 y se evaporaron, para proporcionar el compuesto del título como una resina grisácea. El material crudo se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación.

HPLC: Rt_{H5}= 2.584 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 261.0;

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7.23 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.29 - 4.15 (m, 2H), 1.56 (s, 3H).

c) Terbutil-éster del ácido [(R)-4-(6-amino-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il]-carbámico

A una solución de la (R)-4-(6-amino-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il-amina (4.53 gramos,

17.41 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (46 mililitros), se le agregaron di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (4.26 mililitros, 24.37 milimoles), y Boc_2O (4.56 gramos, 20.89 milimoles), y la mezcla se calentó a 40°C durante la noche. El solvente se evaporó (a 34°C), y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / [EtOAc / MeOH, 95:5] de 4:1 a 1:1), para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora.

HPLC: Rt_{H5}= 3.001 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 361.2;

^{1}H-RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26 (t, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.51 (br. s, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

d) Terbutil-éster del ácido ((R)-4-{6-[(3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-fluoro-piridin-2-il}-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il)-carbámico

A una solución del terbutil-éster del ácido [(R)-4-(6-amino-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il]-carbámico (134 miligramos, 0.372 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (1.3 mililitros), se le agregaron ácido 3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (101 miligramos, 0.446 milimoles) y HOAt (91 miligramos, 0.669 milimoles). La mezcla se enfrió a 0°C, se agregó EDC*HCl (107 miligramos, 0.558), y la mezcla se agitó durante 1 hora mientras se permitía que se calentara hasta la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregaron terbutil-metil-éter (TBME) y agua, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con terbutil-metil-éter (TBME). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, NaCl acuoso saturado, se

secaron con $MgSO_4$ y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / EtOAc, de 6:1 a 5:1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

HPLC: Rt_{H7}= 2.920 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 568.0/570,0;

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ 11.25 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.08 (br. s, 1H), 8.72 (br. s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 4.57 - 4.41 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

e) [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico

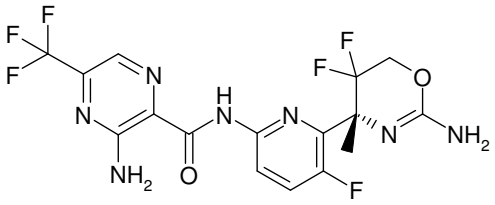
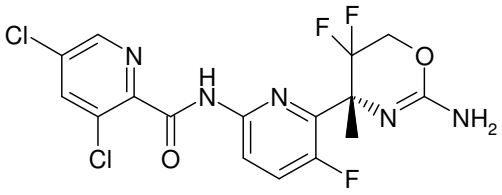
A una solución del terbutil-éster del ácido ((R)-4-{6-[(3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-fluoro-piridin-2-il}-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il)-carbámico (180 miligramos, 0.317 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1.5 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (0.5 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre Na_2CO_3 acuoso al 10 por ciento, se agregó más dicloro-metano (DCM), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (3 veces), las fases de dicloro-metano (DCM) combinadas se secaron con K_2CO_3 y se evaporaron, para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

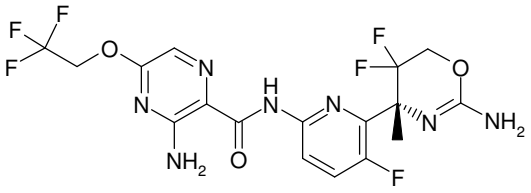
HPLC: Rt_{H8}= 3.001 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 468.0/470,0;

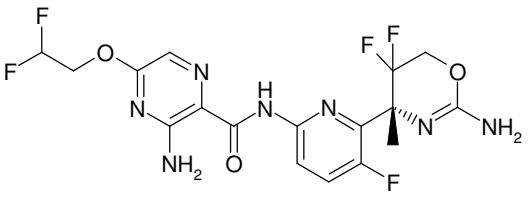
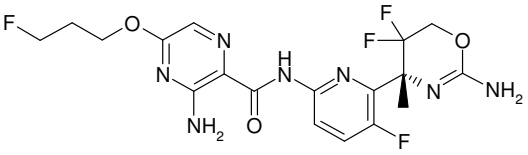
^{1}H-RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ 10.22 (br. s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 4.33 - 4.13 (m, 4H), 1.85 (s, 3H).

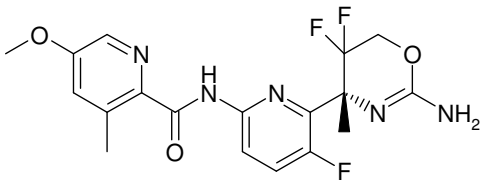
Ejemplos 8 a 21: Los compuestos enlistados en la Tabla 4 se prepararon mediante un procedimiento análogo a aquél empleado en el Ejemplo 7.

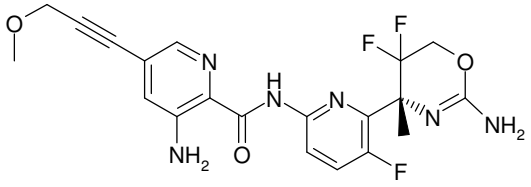
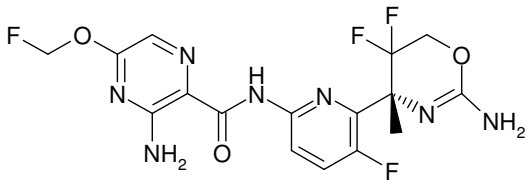
Tabla 4

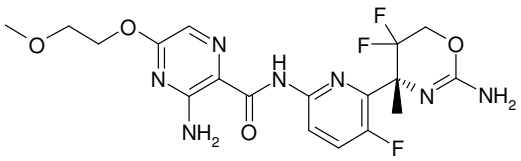
Ejemplo	Compuesto	^{1}H-RMN (solvente; δ)	MS[m/z; $(M+1)^+$]
8	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.28 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.10 (br. s, 2H), 7.80 (dd, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.40 - 4.18 (m, 2H), 1.67 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} = 0.78 [M+1] = 450.1
9	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.97 (br. s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 (dd,	LCMS: Rt_{H2} = 0.75; [M+1] = 434.0/436.0

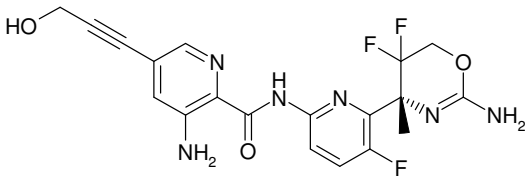
Ejemplo	Compuesto	^{1}H-RMN (solvente; δ)	MS[m/z; (M+1)$^+$]
	amida del ácido 3,5-dicloro-piridin-2-carboxílico	1H), 7.75 (dd, 1H), 5.75 (br. s, 2H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 1.66 (s, 3H)	
10	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.93 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.89 (br. s, 2H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.05 (q, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} = 0.43; [M+1] = 480.5

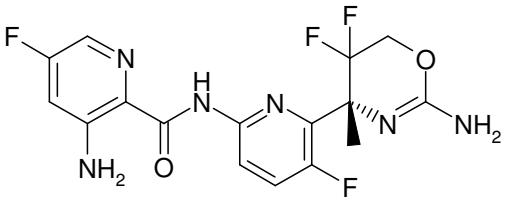
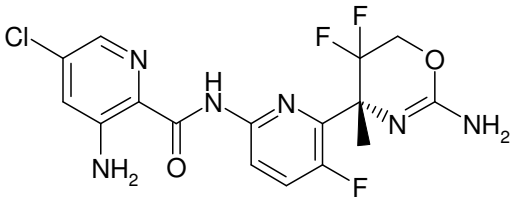
Ejemplo	Compuesto	^{1}H-RMN (solvente; δ)	MS[m/z; $(M+1)^+$]
11	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2,2-difluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.96 (br. s., 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.03 - 7.75 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 6.46 (tt, 1H), 4.63 (td, 2H), 4.42 - 4.31 (m, 2H), 1.71 (br. s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} = 0.78; [M+1] = 462.1
12	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(3-fluoro-propoxi)-pirazin-2-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.14 (br. s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 7.79 (br. s, 2H), 7.56 (s, 1H), 4.96 (br. s, 1H),	LCMS: Rt_{H2} = 0.80; [M+1] = 458.1

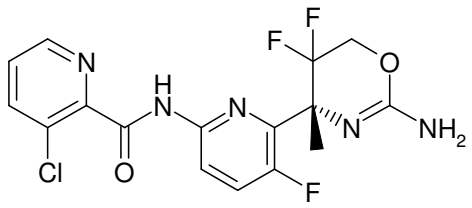
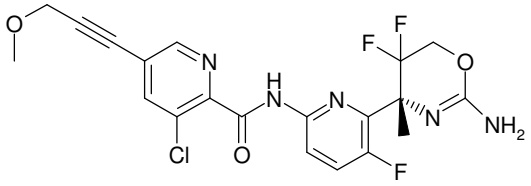
Ejemplo	Compuesto	^{1}H-RMN (solvente; δ)	MS[m/z; $(M+1)^+$]
		4.80 (br. s, 1H), 4.68 (t, 1H), 4.56 (t, 1H), 4.43 (t, 2H), 2.16 (d quinteto, 2H), 1.91 (br. s, 3H)	
13	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-metoxi-3-metil-piridin-2-carboxílico	(400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.49 (s, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 4.40 (br. s, 2H), 4.28 - 4.08 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.85 (t, 3H)	LCMS: Rt_{H2} = 0.77; [M+1] = 411.1

Ejemplo	Compuesto	^{1}H-RMN (solvente; δ)	MS[m/z; $(M+1)^+$]
14	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.26 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.09 (br. s, 2H), 5.79 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} = 0.78; [M+1] = 450.1
15	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.96 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.89 (br. s,	LCMS: Rt_{H2} = 0.72; [M+1] = 430.1

Ejemplo	Compuesto	^{1}H-RMN (solvente; δ)	MS[m/z; $(M+1)^+$]
	oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-fluoro-metoxi-pirazin-2-carboxílico	2H), 7.76 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.11 (d, 2H), 5.78 (s, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 1.66 (s, 3H)	
16	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazin-2-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.90 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.98 - 7.68 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.44 (br. s, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m,	LCMS: Rt_{H2} = 0.74; [M+1] = 456.2

Ejemplo	Compuesto	^{1}H-RMN (solvente; δ)	MS[m/z; (M+1)$^+$]
		1H), 3.69 (br. s, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.66 (br. s, 3H)	
17	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.26 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.09 (br. s, 2H), 5.79 (br. s, 2,H), 5.46 (t, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 3H), 4.26 - 4.13 (m, 1H), 1.67 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} = 0.68; [M+1] = 435.2
18		(400 MHz, DMSO-d_6): δ	LCMS: Rt_{H2} =

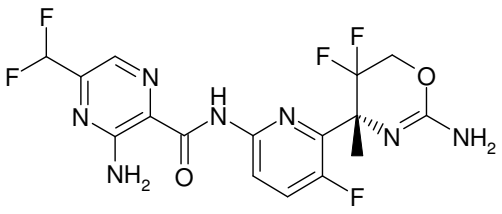
Ejemplo	Compuesto	^{1}H-RMN (solvente; δ)	MS[m/z; (M+1)$^+$]
	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-fluoro-piridin-2-carboxílico	10.15 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.25 (br. s, 2H), 7.11 (dd, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.32 (td, 1H), 4.20 (td, 1H), 1.66 (s, 3H)	0.71; [M+1] = 399.2
19	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-cloro-piridin-2-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.18 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.19 (br. s, 2H), 5.79 (br. s, 2H), 4.39 -	LCMS: Rt_{H2} = 0.77; [M+1] = 415.1

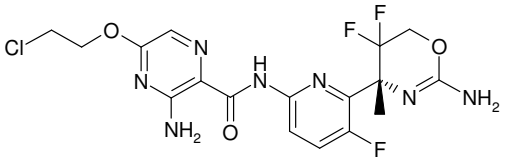
Ejemplo	Compuesto	^{1}H-RMN (solvente; δ)	MS[m/z; (M+1)$^+$]
		4.09 (m, 2H), 1.67 (s, 3H)	
20	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico	(400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.44 (br. s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.46 (d, 1 H), 7.90 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 4.92 (br. s, 2H), 4.39 - 4.17 (m, 2H), 1.91 (br. s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} = 0.67; [M+1] = 400.1
21	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-	(400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.45 (br. s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.47 (dd,	LCMS: Rt_{H2} = 0.80; [M+1] = 468.1

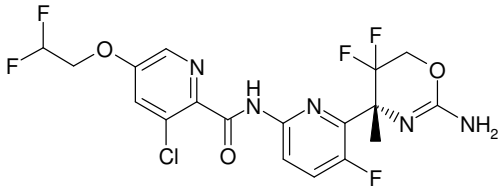
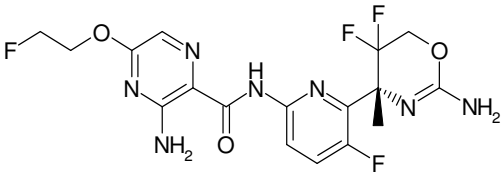
Ejemplo	Compuesto	^{1}H-RMN (solvente; δ)	MS[m/z; (M+1)$^+$]
	metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico	1H), 7.91 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 4.47 - 4.24 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 1.95 (br. s, 3H)	

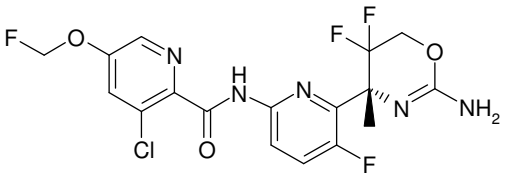
Ejemplos 22 a 36: Los compuestos presentados a continuación en la Tabla 5 también se prepararon mediante un procedimiento análogo a aquél empleado en el Ejemplo 7. Los Ejemplos 26 y 27 se separaron después del paso de desprotección mediante TLC de preparación (DCM/MeOH, 95:5).

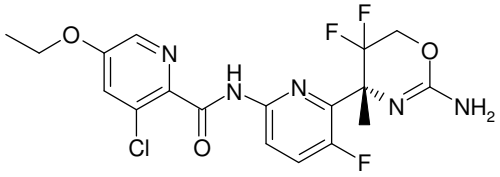
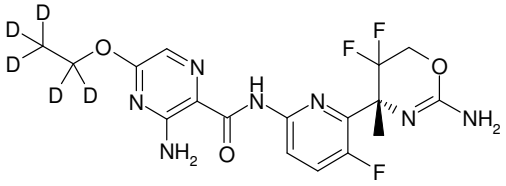
Tabla 5

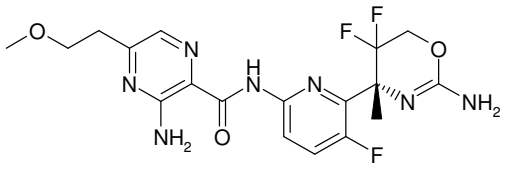
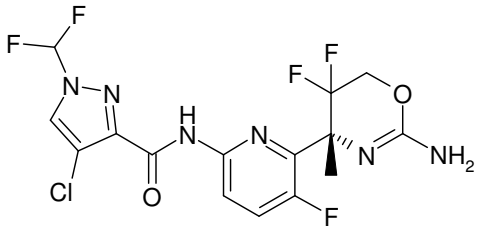
Ejemplo	Estructura del Compuesto	^{1}H-RMN (solvente; δ)	MS [m/z; (M+1)$^+$]
22	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.44 (br. s, 1H), 8.28 - 8.13 (m, 2H), 8.02 -	LCMS: Rt_{H2} = 0.69; [M+1] = 432.2

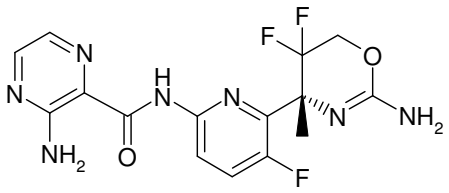
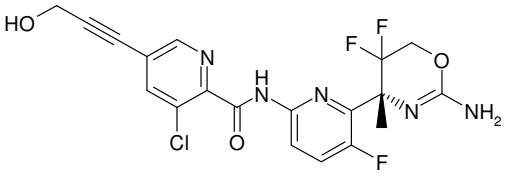
Ejemplo	Estructura del Compuesto	^{1}H-RMN (solvente; δ)	MS [m/z; $(M+1)^+$]
	metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-difluoro-metil-pirazin-2-carboxílico	7.84 (m, 3H), 6.98 (t, 1H, CHF2), 4.66 – 4.57 (m, 2H), 1.82 (s, 3H)	
23	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2-cloro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.91 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.87 (br. s, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.83 (br. s, 1H), 4.66 - 4.53 (m, 2H), 4.40 - 4.14 (m, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 2H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} = 0.79; [M+1] = 460.1/462.1

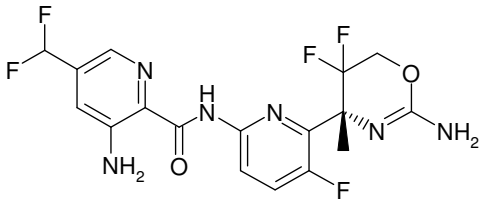
Ejemplo	Estructura del Compuesto	^{1}H-RMN (solvente; δ)	MS [m/z; $(M+1)^+$]
24	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-(2,2-difluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.68 (s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.47 (t, 1H, CHF2), 4.69 - 4.51 (m, 2H), 4.43 - 4.17 (m, 2H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} = 0.79; [M+1] = 480.1/482.1
25	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.00 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.90 (br. S, 2H), 7.82 (t, 1H),	LCMS: Rt_{H2} = 0.76; [M+1] = 444.2

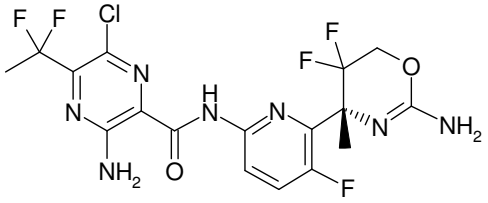
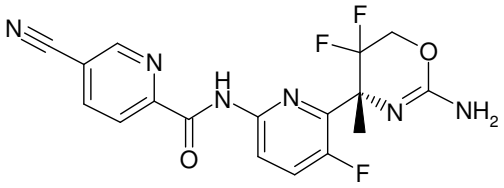
Ejemplo	Estructura del Compuesto	^{1}H-RMN (solvente; δ)	MS [m/z; $(M+1)^+$]
	il]-amida del ácido 3-amino-5-(2-fluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico	7.63 (s, 1H), 4.91 - 4.82 (m, 1H), 4.78 - 4.69 (m, 1H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 4.41 (br. s, 2H), 1.75 (s, 3H)	
26	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-fluoro-metoxi-piridin-2-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.80 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (t, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.78 (br. s, 2H), 4.46 - 4.17 (m, 2H), 1.66 (s,	LCMS: Rt_{H2} = 0.74; [M+1] = 448.1/450.2

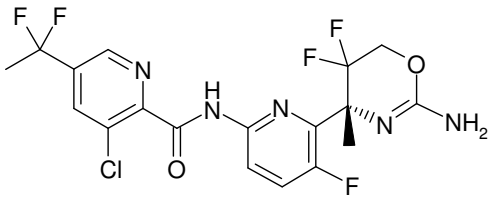
Ejemplo	Estructura del Compuesto	^{1}H-RMN (solvente; δ)	MS [m/z; $(M+1)^+$]
		3H)	
27	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-etoxi-piridin-2-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.83 - 7.67 (m, 2H), 5.82 (br. s, 1H), 4.41 - 4.15 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.38 (t, 3H)	LCMS: Rt_{H2} = 0.81; [M+1] = 444.1/446.3
28	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(penta-deutero-etoxi)-pirazin-2-carboxílico	(600 MHz, DMSO-d_6): δ 9.90 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.90 (br. s, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.82 (br. s, 2H), 4.32 (q, 1H), 4.20 (q, 1H),	LCMS: Rt_{H2} = 0.79; [M+1] = 431.3

Ejemplo	Estructura del Compuesto	^{1}H-RMN (solvente; δ)	MS [m/z; $(M+1)^+$]
		1.66 (s, 3H)	
29	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-carboxílico	(600 MHz, DMSO-d_6): δ 10.16 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.62 (br. s, 2H), 5.85 (br. s, 1H), 4.34 (q, 1H), 4.22 (q, 1H), 3.71 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 1.67 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} = 0.69; [M+1] = 440.3
30	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.27 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.14 - 8.01 (m, 1H), 7.94 (s,	LCMS: Rt_{H2} = 0.74; [M+1] = 439.1/441.1

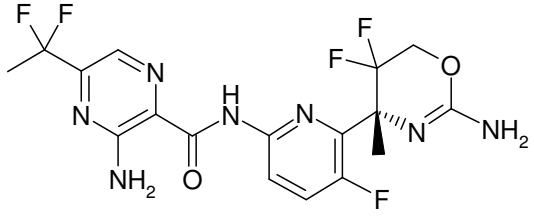
Ejemplo	Estructura del Compuesto	^{1}H-RMN (solvente; δ)	MS [m/z; $(M+1)^+$]
	oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 4-cloro-1-difluoro-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	1H), 7.84 - 7.68 (m, 2H), 4.33 (t, 2H), 1.66 (s, 3H)	
31	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-pirazin-2-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.22 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 2H), 5.85 (br. s, 2H), 4.42 - 4.15 (m, 2H), 1.68 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} = 0.60; [M+1] = 382.2
32	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.99 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H),	LCMS: Rt_{H2} = 0.68; [M+1] = 454.2/4

Ejemplo	Estructura del Compuesto	^{1}H-RMN (solvente; δ)	MS [m/z; $(M+1)^+$]
	oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico	8.17 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 5.76 (br. s, 2H), 5.52 (t, 1H), 4.39 (d, 2H), 4.32 (br. s, 2H), 1.66 (s, 3H)	56.1
33	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-difluoro-metil-piridin-2-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.34 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.24 (br. s, 2 H), 7.14 (t, 1 H, CHF2), 5.80 (s, 2H), 4.39 - 4.14 (m, 2H), 1.67 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} = 0.74; [M+1] = 431.2

Ejemplo	Estructura del Compuesto	^{1}H-RMN (solvente; δ)	MS [m/z; $(M+1)^+$]
34	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-6-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.99 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.97 (br. s, 2H), 7.80 (dd, 1H), 5.83 (br. s, 2H), 4.43 - 4.17 (m, 2H), 2.05 (t, 3H), 1.68 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H2} = 0.81; [M+1] = 480.2/482.2
35	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-ciano-piridin-2-carboxílico	(600 MHz, DMSO-d_6): δ 10.41 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 5.83 (br. s, 2H), 4.40 - 4.20 (m,	LCMS: Rt_{H2} = 0.66; [M+1] = 391.2

Ejemplo	Estructura del Compuesto	^{1}H-RMN (solvente; δ)	MS [m/z; (M+1)$^+$]
		2H), 1.68 (s, 3H)	
36	 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-carboxílico	(600 MHz, $CDCl_3$): δ 10.30 (br. s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.49 - 8.36 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 4.33 (br. s, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 2H), 2.04 (t, 3H), 1.85 (s, 3H)	LCMS: Rt_{H8} =2.981; [M+1] = 464.0/466.0

Ejemplo 37: [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico



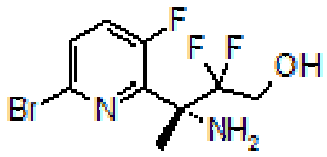
A una solución de la [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-6-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico [Ejemplo 34] (54 miligramos, 0.113 milimoles) en MeOH/THF (1:1, 10 mililitros), se le agregó Pd/C al 10 por ciento (BASF 4505 D/R E, 12 miligramos), y la mezcla se puso bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de 2.5 horas, se agregó más Pd/C al 10 por ciento (BASF 4505 D/R E, 11 miligramos), y la hidrogenación se continuó durante otras 2.5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite, se lavó con metanol, y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (DCM hasta DCM/MeOH, 9:1), para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla.

HPLC: Rt_{H2}= 0. 76 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 446.2;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.79 (dd, 1H), 5.82 (br. s, 1H), 4.44 - 4.14 (m, 2H), 2.00 (t, 3H), 1.68 (s, 3H).

Preparación de Intermediarios

Síntesis alternativa de (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-butan-1-ol (Ejemplo 1, intermediario g):



a) 1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietil-silanil-piridin-2-il)-etanona

A una solución de di-isopropil-amina (11.33 gramos, 112 mili-

moles) en tetrahidrofurano (THF) (200 mililitros), se le agregó n-BuLi (44.8 mililitros, 2.5 moles/litro en hexanos) por debajo de -50°C. Se agregó una solución de 2-bromo-5-fluoro-4-trietil-silanil-piridina (25 gramos, 86 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (25 mililitros) a la solución de di-isopropil-amida de litio (LDA) a -78°C, de una manera por goteo, por debajo de -65°C. Después de 70 minutos a -78°C, se agregó por goteo de una manera rápida DMA (10.49 mililitros, 112 milimoles) a la solución color rojo profundo, manteniendo la temperatura por debajo de -57°C. Después de 30 minutos, se removió el baño de enfriamiento, y la mezcla de reacción se dejó alcanzar -40°C. La mezcla de reacción fría se vertió sobre una mezcla de HCl acuoso 2M (160 mililitros) / agua (200 mililitros) / salmuera (100 mililitros). Se agregó terbutil-metil-éter (TBME), y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó, para dar un aceite amarillo. El producto crudo (28.67 gramos) se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

TLC (ciclohexano/acetato de etilo, 10:1): R_f = 0.61;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.46 minutos; (98 por ciento de pureza; ESI+-MS: m/z 332 [$(M+H)^+$,1Br]; 334);

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.06 – 0.83 (m, 15H).

b) Etil-éster del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-4-trietil-silanil-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-((R)-2-metil-propan-2-sulfinil-amino)-butírico

a) una mezcla de tetraetóxido de titanio (25.07 gramos, 110 milimoles), (R)-terbutil-sulfinamida (13.32 gramos, 110 milimoles), y 1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanilpiridin-2-il)-etanona (28.67 gramos, 85 milimoles, 98 por ciento puro) en tetrahidrofurano (THF) (250 mililitros), se calentó bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 24 horas, a 60°C. La mezcla de reacción fría se concentró entonces para remover el etanol. Se agregó tolueno seco (150 mililitros, 2 veces), y se removió al vacío para minimizar el contenido de etanol. Finalmente, se agregó tetrahidrofurano (THF) seco (250 mililitros).

b) El reactivo de Reformatsky se preparó en un matraz separado: A una suspensión de zinc (17.15 gramos, 262 milimoles) y cloruro de cobre(I) (1.256 gramos, 12.68 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) seco (20 mililitros), se le agregaron 3 gotas de trimetil-cloro-silano bajo nitrógeno para activar el zinc. Después de 10 minutos, se agregó lentamente 2-bromo-2,2-difluoro-acetato de etilo (51.5 gramos, 254 milimoles), mediante una jeringa, entre 25°C y 35°C. (Ligeramente exotérmica con un período de inducción). La mezcla de reacción se mantuvo en un baño de ultrasonido durante 45 minutos.

La solución de sulfoximina se enfrió a 0°C, y se agregó rápidamente el reactivo de Reformatsky b) a la solución de sulfoximina a). El baño de enfriamiento se removió, y se continuó la agitación a 50°C durante 4 horas.

La mezcla de reacción fría se vertió sobre una solución acuosa helada de ácido sulfúrico al 5 por ciento (300 mililitros) con agitación

suave. La suspensión se diluyó con agua (150 mililitros) y terbutil-metil-éter (TBME) (de 500 a 1,000 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos (pH de aproximadamente 3 a 4). La fase orgánica se lavó completamente con una gran cantidad de agua con retroextracción de la fase acuosa. La fase orgánica finalmente se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El producto crudo (52.4 gramos de un aceite color café-rojo, 65.3 por ciento de rendimiento) se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

TLC (ciclohexano/acetato de etilo, 2:1): R_f = 0.46;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.53 minutos; (47 por ciento de pureza; ESI+-MS: m/z 559 [$(M+H)^+$,1Br]; 561); isómero principal;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.55 minutos; (11.9 por ciento de pureza; ESI+-MS: m/z 559 [$(M+H)^+$,1Br]; 561); isómero menor.

c) Etil-éster del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-((R)-2-metil-propan-2-sulfinil-amino)-butírico

El KF recién molido (9.78 gramos, 168 milimoles) se agregó a una solución del etil-éster del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-4-trietil-silanil-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-((R)-2-metil-propan-2-sulfinil-amino)-butírico (52.34 gramos, 56.1 milimoles, 60 por ciento puro), y ácido acético (9.64 mililitros, 168 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (200 mililitros). Se agregó dimetil-formamida (DMF) (200 mili-litros), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con el terbutil-metil-éter (TBME), y se lavó completamente con agua, una solución saturada

de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó. El producto crudo (35.9 gramos de un aceite amarillento-café, 86 por ciento de rendimiento, 60 por ciento de pureza) se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

TLC (ciclohexano/acetato de etilo, 2:1): R_f = 0.30;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.10 minutos; (53 por ciento de pureza; ESI+-MS: m/z 445 [$(M+H)^+$,1Br]; 447); isómero principal;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.15 minutos; (7 por ciento de pureza; ESI+-MS: m/z 445 [$(M+H)^+$,1Br]; 447); isómero menor.

d) [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2,difluoro-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propan-2-sulfínico

A una solución del etil-éster del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-((R)-2-metil-propan-2-sulfinil-amino)-butírico (35.9 gramos, 48.4 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (225 mililitros) se le agregó en porciones borohidruro de litio (2.63 gramos, 121 milimoles) con enfriamiento externo. La reacción exotérmica se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se agregaron cuidadosamente hielo triturado y agua, y la mezcla de reacción se diluyó con el terbutil-metil-éter (TBME), y se neutralizó con una solución de HCl 2N. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio en la presencia de carbón, se filtró, y se evaporó. El producto crudo (29.74 gramos de una resina oleosa pegajosa color café-amarillo) se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

TLC (ciclohexano/acetato de etilo, 1:1): R_f = 0.30;

LC-MS: Rt_{H1} = 0.94 minutos; (83 por ciento de pureza; ESI+-MS: m/z 403 [$(M+H)^+$,1Br]; 405); isómero principal;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.15 minutos; (14 por ciento de pureza; ESI+-MS: m/z 403 [$(M+H)^+$,1Br]; 405); isómero menor.

e) (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-butan-1-ol, sal de ácido canfor-sulfónico

A una solución fría de la [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2,difluoro-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propan-2-sulfínico (29.74 gramos, 61.2 milimoles, 83 por ciento puro) en metanol (MeOH) (150 mililitros), se le agregó HCl/dioxano 4N (59.8 mililitros, 239 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2.5 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó, y al residuo se le agregaron terbutil-metil-éter (TBME) (300 mililitros) y hielo triturado. La fase orgánica se extrajo con agua (200 mililitros, 3 veces, el pH se reajustó a aproximadamente 2 con cada extracción utilizando una solución de HCl 2N). La fase acuosa se lavó con terbutil-metil-éter (TBME), y se agregó carbonato de potasio sólido. La base libre se extrajo con el terbutil-metil-éter, y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó. 15.5 gramos de un aceite color café. LC-MS crudo Rt = 0.43 minutos. (85 por ciento, ES+ m/z 299, 301).

Sal de (+)-ácido canfor-sulfónico: El (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-butan-1-ol (13 gramos del material crudo, 36.52 milimoles) y monohidrato de (+)-CSA (9.13 gramos, 36.52 milimoles) en acetona (230 mililitros), se calentaron hasta su

disolución. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se mantuvo durante 10 horas a -20°C. El sólido se filtró y se lavó con acetona helada, y se secó a 70°C durante 2 horas en un horno al vacío. 13.66 gramos de un sólido blanco. (Rendimiento teórico: 19.38 gramos: 70 por ciento). LC-MS : Rt = 0.45 minutos. (> 98 por ciento de pureza, ES+ m/z 299, 301 señal débil). HPLC quiral: Chiracel OD-H, 250 x 4.6 milímetros; heptano-etanol-metanol, 95:3:2, 1 mililitro/ minuto, Rt = 14.188 minutos 90.76 por ciento; Rt = 16.17 minutos 9.2 por ciento: Exceso enantiomérico (e.e.): 82 por ciento.

Recristalización: Se recristalizaron 13.66 gramos a partir de una mezcla de acetona caliente (220 mililitros) y etanol (50 mili-litros). Solución transparente. El matraz se mantuvo a -20°C durante el fin de semana. El sólido se filtró, se lavó con acetona helada, y se secó en un horno al vacío a 70°C. Sólido blanco: 9.31 gramos. LC-MS Rt = 0.45 minutos. (100 por ciento puro, ES+ m/z 299, 301). HPLC quiral: Chiracel OD-H, 250 x 4.6 milímetros; heptano-etanol-metanol, 95:3:2, 1 mililitro/minuto, Rt = 14.205 minutos 98.21 por ciento; Rt = 16.207 minutos 1.7 por ciento: Exceso enantiomérico (e.e.): 96.4 por ciento. Base libre: ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.76 - 7.70 (m, 2H), 5.29 (br. s, 1H, OH), 3.89 - 3.70 (dt, 2H, CH2), 1.59 (s, 3H).

Preparación de intermediarios de bloques de construcción de ácido sustituido

Los bloques de construcción de ácido sustituido fueron ya sea aquéllos comercialmente disponibles o bien se pueden preparar

como se describe posteriormente en la presente o de una manera análoga.

<u>Ácido-1:</u> Ácido 3-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico

a) Metil-éster del ácido 3-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico

Una mezcla de 2,2,2-trifluoro-etanol (6.9 mililitros, 96 milimoles) y carbonato de cesio (1.56 gramos, 4.8 milimoles), se agitó durante 20 minutos, se agregó el metil-éster del ácido 3-amino-5-cloro-pirazin-2-carboxílico [28643-16-5] (600 miligramos, 3.2 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 42 horas. Para completar la reacción, la mezcla se calentó a reflujo durante otras 3 horas. 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 sobre gel de sílice (ciclohexano hasta ciclohexano/EtOAc, 3:7), para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

HPLC: Rt_{H1}= 0.83 minutos; 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)-pirazin-2-carboxílico

A una solución del metil-éster del ácido 3-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico (400 miligramos, 1.59 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros), se le agregó hidróxido de

sodio 1N (2.5 mililitros, 2.5 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le agregó HCl 1N (2.39 mililitros, 2.39 milimoles). 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 grisáceo. La mezcla se utilizó para las reacciones de acoplamiento sin mayor purificación.

HPLC: Rt_{H1}= 0.71 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 238.2;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.46 (s, 1H), 4.97 (q, 2H).

<u>Ácido-2:</u> Ácido 3-amino-5-(2,2-difluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ácido-1 utilizando 2,2-difluoro-etanol en lugar de 2,2,2-trifluoro-etanol [Ácido-1, paso a)].

HPLC: Rt_{H2}= 0.60 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 220.2;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.51 (br. s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.43 (tt, 1H), 4.59 (td, 2H).

<u>Ácido-3:</u> Ácido 3-amino-5-(3-fluoro-propoxi)-pirazin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ácido-1 utilizando 3-fluoro-propan-1-ol en lugar de 2,2,2-trifluoro-etanol [Ácido-1, paso a)], e hidróxido de litio en lugar de hidróxido de sodio [Ácido-1, paso b)].

HPLC: Rt_{H1}= 0.60 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 216.1;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.98 (br. s, 1H), 7.19 (s, 1H),

6.82 (br. s, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.32 (t, 2H), 2.20 -1.99 (m, 2H).

<u>Ácido-4:</u> Ácido 3-amino-5-(3-fluoro-propoxi)-pirazin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ácido-1 utilizando 2-metoxi-etanol en lugar de 2,2,2-trifluoro-etanol [Ácido-1, paso a)].

HPLC: Rt_{H1}= 0.53 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 214.2;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.49 (br. s, 1H), 7.54 (br. s, 2H), 7.51 (s, 1H), 4.49 - 4.33 (m, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.30 (s, 3H).

<u>Ácido-5:</u> Metil-éster del ácido 3-amino-5-(2-fluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico

a) Ácido 3-amino-4-oxi-pirazin-2-carboxílico

A una solución del metil-éster del ácido 3-amino-pirazin-2-carboxílico [16298-03-6] (15 gramos, 98 milimoles) en $CHCl_3$ (245 mililitros), se le agregó mCPBA (26.6 gramos, 108 milimoles), y la mezcla resultante se calentó hasta el reflujo durante 40 minutos. Para completar la reacción, se agregó más mCPBA (2.5 gramos), y la reacción se calentó a reflujo durante otros 40 minutos. La mezcla se diluyó en dicloro-metano (DCM)/Cloroformo (1/1), y entonces se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo varias veces con dicloro-metano (DCM)/ Cloroformo (1/1). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se evaporaron, para dar un sólido amarillo.

(12.6 gramos, 68 por ciento de rendimiento, pureza del 90 por ciento)

HPLC: Rt_{H1}= 0.33 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 170.1;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.48 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.70 (br. s, 2H), 3.89 (s, 3H).

b) Metil-éster del ácido 3-acetil-amino-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-carboxílico

Una solución del metil-éster del ácido 3-amino-4-oxi-pirazin-2-carboxílico (11.3 gramos, 66.8 milimoles) en Ac_2O (150 mililitros, 1590 milimoles) y AcOH (200 mililitros), se calentó a 120°C durante 2 horas, entonces la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, el solvente se evaporó y se co-evaporó con tolueno. El material crudo resultante se utilizó directamente en el siguiente paso sin mayor purificación.

HPLC: Rt_{H1}= 0.45 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 212.1;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.55 (br. s, 1H), 11.04 -10.75 (m, 1H), 7.76 (br. s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

c) Metil-éster del ácido 3-acetil-amino-5-(2-fluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico

A una solución del metil-éster del ácido 3-acetil-amino-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-carboxílico (300 miligramos, 1.136 milimoles, 80 por ciento de pureza) en tetrahidrofurano (THF) seco (8 mililitros), bajo argón, se le agregaron trifenil-fosfina (119 miligramos, 0.455 milimoles), y azodicarboxilato de dietilo (DEAD, 0.072 mililitros, 0.455 milimoles) a -10°C. La reacción se agitó a -10°C durante 15 minutos, y entonces se agregó 2-fluoro-etanol (0.033 mililitros, 0.568

milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Para completar la reacción, se agregaron más trifenil-fosfina (119 miligramos, 0.455 milimoles) y azodicarboxilato de dietilo (0.072 mililitros, 0.455 milimoles) a -10°C, y la mezcla resultante se agitó a -10°C durante 15 minutos antes de la adición de 2-fluoro-etanol (0.033 mililitros, 0.568 milimoles). La reacción se agitó durante 100 minutos. Se agregaron más trifenil-fosfina (119 miligramos, 0.455 milimoles) y azodicarboxilato de dietilo (0.072 mililitros, 0.455 milimoles) a -10°C, y la mezcla resultante se agitó a -10°C durante 15 minutos antes de la adición de 2-fluoro-etanol (0.033 mililitros, 0.568 milimoles). La reacción se agitó durante otras 2 horas. Se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso, se filtraron, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (DCM hasta DCM/EtOAc, 9:1), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (300 miligramos).

HPLC: Rt_{H2}= 0.63 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 258.4;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.70 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.98 - 4.81 (m, 1H), 4.77 - 4.72 (m, 1H), 4.68 - 4.63 (m, 1H), 4.60 - 4.56 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

d) Metil-éster del ácido 3-amino-5-(2-fluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico

A una mezcla del metil-éster del ácido 3-acetil-amino-5-(2-fluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico (330 miligramos, 0.962 milimoles)

en metanol (MeOH) seco (12 mililitros), se le agregó metóxido de sodio (52.0 miligramos, 0.962 milimoles) a 0°C. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó NH_4Cl acuoso saturado, y entonces la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (DCM hasta DCM/EtOAc, 9:1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (176 miligramos).

HPLC: Rt_{H2}= 0.62 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 216.1;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.56 (s, 1H), 7.50 (br. s, 2H), 4.87 - 4.79 (m, 1H), 4.74 - 4.67 (m, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 3.80 (s, 3H).

e) Ácido 3-amino-5-(2-fluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico

A una solución del metil-éster del ácido 3-amino-5-(2-fluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico (176 miligramos, 0.818 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (6.8 mililitros), se le agregó una solución de NaOH 1M (900 microlitros, 0.900 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se agregó una solución de HCl 1M (1096 microlitros, 1.096 milimoles), la mezcla se evaporó a sequedad, y entonces se co-evaporó con tolueno, para dar un sólido color púrpura claro (212 miligramos). El material crudo se utilizó directamente para las reacciones de acoplamiento.

HPLC: Rt_{H2}= 0.50 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 202.1;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.52 (br. s, 1H), 7.56 (br. s,

2H), 7.54 (s, 1H), 4.83 (dd, 1H), 4.71 (dd, 1H), 4.60 – 4.54 (m, 1H), 4.50 (dd, 1H).

<u>Ácido-6:</u> Ácido 3-amino-5-(2-cloro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ácido-5, utilizando 2-cloro-etanol en lugar de 2-fluoro-etanol [Ácido-5, paso c)], y agregando más NaOH 1M (200 microlitros, 0.200 milimoles) después de 48 horas de agitación en el paso e).

HPLC: Rt_{H2}= 0.62 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 218.1;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.45 (br. s, 1H), 7.69 (br s, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.59 - 4.46 (m, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 2H).

<u>Ácido-7:</u> Ácido 3-amino-5-penta-deutero-etoxi-pirazin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ácido-5 utilizando penta-deutero-etanol en lugar de 2-fluoro-etanol [Ácido-5, paso c)], aplicando un tiempo de reacción de 24 horas después de la segunda adición de trifenil-fosfina, DEAD y penta-deutero-etanol en lugar de 1 hora en el paso c).

HPLC: Rt_{H2} = 0.58 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 189.1;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.43 (br. s, 1H), 7.52 (br. s, 2H), 7.46 (s, 1H).

<u>Ácido-8:</u> Ácido 3-amino-5-[2-(terbutoxi-carbonil-metil-amino)-etoxi]-pirazin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ácido-5 utilizando 2-hidroxi-etil-metil-carbamato de

terbutilo [57561-39-4] en lugar de 2-fluoro-etanol [Ácido-5, paso c)], aplicando un tiempo de reacción de 24 horas después de la tercera adición de trifenil-fosfina, DEAD y 2-hidroxi-etil-metil-carbamato de terbutilo en lugar de 2 horas en el paso c). En el paso e) se hicieron una segunda y una tercera adición de NaOH 1M (106 microlitros, 0.106 milimoles) después de 72 horas y después de 144 horas, las cuales involucraron el apagado del HCl 1M (539 microlitros, 0.539 milimoles).

HPLC: Rt_{H2} = 0.82 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 313.1;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, rotámero principal): δ 7.32 (br. s, 1H), 4.34 (br. s, 2H), 3.55 (br. s, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.29 (br. s, 9H).

<u>Ácido-9:</u> Ácido 3-(di-terbutoxi-carbonil-amino)-5-difluoro-metil-pirazin-2-carboxílico

a) Metil-éster del ácido 3-amino-5-vinil-pirazin-2-carboxílico

A una mezcla del metil-éster del ácido 3-amino-5-cloro-pirazin-2-carboxílico (Patente Británica Número GB 1248146, 161 miligramos 0.86 milimoles), tributil-(vinil)-estaño (0.352 mililitros, 1.204 milimoles), y cloruro de litio (102 miligramos, 2.498 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (4 mililitros), se le agregó $PdCl_2(PPh_3)_2$ (30.2 miligramos, 0.043 milimoles), y la mezcla se calentó a 85°C durante 2.5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl acuoso medio saturado, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano hasta ciclohexano/

EtOAc, 1:9), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

HPLC: Rt_{H4}= 0.71 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 179.9;

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04 (s, 1H), 7.35 (br. s, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.70 (d, 1H), 3.84 (s, 3H).

b) Metil-éster del ácido 3-(di-terbutoxi-carbonil-amino)-5-vinil-pirazin-2-carboxílico

A una solución helada del metil-éster del ácido 3-amino-5-vinil-pirazin-2-carboxílico (1.28 gramos, 7.14 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (45 mililitros), se le agregó Boc_2O (8.58 gramos, 39.3 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, entonces la mezcla se calentó a 40°C durante 4 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0.5N y NaCl acuoso saturado, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano + NEt_3 al 5 por ciento hasta EtOAc + NEt_3 al 5 por ciento), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

HPLC: Rt_{H1}= 1.15 minutos; ESIMS $[M-Boc]^+$ = 280.3;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.93 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.51 (dd, 1H), 5.86 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.34 (s, 18 H).

c) Metil-éster del ácido 3-(di-terbutoxi-carbonil-amino)-5-formil-pirazin-2-carboxílico

Una mezcla del metil-éster del ácido 3-(di-terbutoxi-carbonil-

amino)-5-vinil-pirazin-2-carboxílico (1 gramo, 2.64 milimoles), y bicarbonato de sodio (0.332 gramos, 3.95 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (45 mililitros) y metanol (MeOH) (15 mililitros), se enfrió a -78°C y se purgó con oxígeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se trató con ozono durante 40 minutos hasta que la mezcla se hizo azul. La mezcla de reacción se purgó con oxígeno durante 10 minutos y con nitrógeno durante 10 minutos, entonces se agregó sulfuro de dimetilo (0.487 mililitros, 6.59 milimoles), a -78°C, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se lavó con tiosulfato de sodio acuoso al 10 por ciento. La capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron, para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. El compuesto se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.07 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.36 (s, 18H).

d) Metil-éster del ácido 3-(di-terbutoxi-carbonil-amino)-5-di-fluoro-metil-pirazin-2-carboxílico

A una solución helada del metil-éster del ácido 3-(di-terbutoxi-carbonil-amino)-5-formil-pirazin-2-carboxílico (550 miligramos, 1.44 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), se le agregó por goteo, dentro de 1 hora, Desoxofluor (al 50 por ciento en tetrahidrofurano (THF), 0.798 mililitros, 4.33 milimoles). Se continuó la agitación a 0°C durante 2.5 horas, y entonces la mezcla de

reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante la noche. Se agregó bicarbonato de sodio 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 sobre gel de sílice (ciclohexano + NEt_3 al 5 por ciento hasta ciclohexano + NEt_3 al 5 por ciento / EtOAc + NEt_3 al 5 por ciento, 1:1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

HPLC: Rt_{H1}= 1.14 minutos; ESIMS $[2M+Na]^+$ = 829.6;

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9.14 (s, 1H), 7.26 (t, 1H, CHF2), 3.92 (s, 3H), 1.33 (s, 18H).

e) Ácido 3-(di-terbutoxi-carbonil-amino)-5-difluoro-metil-pirazin-2-carboxílico

A una solución del metil-éster del ácido 3-(di-terbutoxi-carbonil-amino)-5-difluoro-metil-pirazin-2-carboxílico (75 miligramos, 0.186 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros), se le agregó por goteo NaOH 1N (0.205 mililitros, 0.205 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas. A la mezcla se le agregó HCl 1N (0.186 mililitros, 0.186 milimoles). 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 incoloro. La mezcla se utilizó para las reacciones de acoplamiento sin mayor purificación.

HPLC: Rt_{H4}= 0.89 minutos; ESIMS $[M-Boc]^+$ = 290.0;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.30 (br. s, 1H), 9.10 (s, 1H),

7.25 (t, 1H, CHF2), 1.33 (s, 18H).

<u>Ácido-10:</u> Ácido 3-amino-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico

a) Metil-éster del ácido 3-amino-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico

A una solución de 3-metoxi-propino (421 miligramos, 6 milimoles), cloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio(II) (84 miligramos, 0.12 milimoles), yoduro de cobre(I) (23 miligramos, 0.12 milimoles), y NEt_3 (1.17 mililitros, 8.4 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), bajo argón, se le agregó el metil-éster del ácido 3-amino-5-bromo-piridin-2-carboxílico (277 miligramos, 1.2 milimoles), y la mezcla se calentó a 80°C durante 5 horas. A 0°C, se agregó agua (12 mililitros), y la mezcla se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso medio saturado, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano hasta ciclohexano/EtOAc, 1:4), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja.

HPLC: Rt_{H1}= 0.67 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 221.1;

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7.85 (d, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.33 (s, 3H).

b) Ácido 3-amino-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico

A una solución del metil-éster del ácido 3-amino-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico (263 miligramos, 1.2 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (6 mililitros), se le agregó hidróxido de litio

1N (1.32 mililitros, 1.32 milimoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se le agregó HCl 1N (1.2 mililitros, 1.2 milimoles) a 0°C. Después de agitar durante 5 minutos, se agregó tolueno, y los solventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título junto con cloruro de litio como un sólido grisáceo. La mezcla se utilizó para las reacciones de acoplamiento sin mayor purificación.

HPLC: Rt_{H1}= 0.45 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 207.2;

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7.84 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.92 (br. s., 1H), 4.35 (s, 2H), 3.33 (s, 3H).

<u>Ácido-11:</u> Ácido 3-cloro-5-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ácido-10 utilizando el metil-éster del ácido 5-bromo-3-cloro-piridin-2-carboxílico en lugar del metil-éster del ácido 3-amino-5-bromo-piridin-2-carboxílico, y 2-prop-2-iniloxi-tetrahidro-pirano en lugar de 3-metoxi-propino [Ácido-10, paso a)].

HPLC: Rt_{H2}= 0.68 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 296.1;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.02 (br. s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 4.84 (br. s, 1H), 4.66 - 4.36 (m, 2H), 3.85 - 3.64 (m, 1H), 3.58 - 3.41 (m, 1H), 1.80 -1.61 (m, 2H), 1.60 -1.41 (m, 4H).

<u>Ácido-12:</u> Ácido 3-cloro-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico

A una solución de 3-metoxi-propino (421 miligramos, 6 mili-moles), cloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio(II) (84 miligramos,

0.12 milimoles), yoduro de cobre(I) (23 miligramos, 0.12 milimoles), y NEt_3 (1.17 mililitros, 8.4 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), bajo argón, se le agregó el metil-éster del ácido 3-cloro-5-bromo-piridin-2-carboxílico (284 miligramos, 1.2 milimoles), y la mezcla se calentó a 80°C durante 5 horas. A 0°C, se agregó agua (12 mililitros), y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a un pH de 1 mediante la adición de HCl 1N, y se extrajo con dicloro-metano (DCM). Los extractos del dicloro-metano (DCM) combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso medio saturado, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron, para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo, el cual se utilizó para las reacciones de acoplamiento sin mayor purificación.

HPLC: Rt_{H1}= 0.49 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 226.3;

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ 14.02 (br. s., 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.33 (s, 3H).

<u>Ácido-13:</u> Ácido 3-amino-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico

a) Metil-éster del ácido 3-amino-5-[3-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ácido-10 utilizando terbutil-dimetil-prop-2-iniloxi-silano en lugar de 3-metoxi-propino [Ácido-10, paso a)].

HPLC: Rt_{H1}= 1.23 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 321.2;

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7.81 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.78 (br. s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

b) Metil-éster del ácido 3-amino-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico

A una solución del metil-éster del ácido 3-amino-5-[3-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico (711 miligramos, 2.22 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (6 mililitros), se le agregaron 10.2 mililitros de ácido trifluoro-acético (TFA) (133 milimoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. A la mezcla se le agregó tolueno (18 mililitros), y los solventes se evaporaron. El residuo se disolvió en EtOAc (66 mililitros), se lavó con una solución acuosa de Na_2CO_3 1M, y la fase acuosa se retroextrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso medio saturado, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (DCM hasta DCM/MeOH, 94:6), para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo.

HPLC: Rt_{H1}= 0.50 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 207.1;

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7.82 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.77 (br s, 2H), 5.43 (br. s, 1H), 4.32 (s, 2H).

c) Ácido 3-amino-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico

A una solución del metil-éster del ácido 3-amino-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico (297 miligramos, 1.44 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), se le agregó hidróxido de litio 1N, y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4.5 horas. A la mezcla se le agregó HCl 4N (0.47 mililitros, 1.87 milimoles). Después de la dilución con tolueno, el solvente se

evaporó, el residuo se suspendió en tolueno, y se evaporó (dos veces). El residuo se suspendió en terbutil-metil-éter (TBME)/ hexano, se filtró, y el sólido se secó bajo presión reducida a 50°C, para proporcionar el compuesto del título junto con cloruro de litio como un sólido color café. La mezcla se utilizó para las reacciones de acoplamiento sin mayor purificación.

HPLC: Rt_{H5}= 1.93 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 193.0;

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7.83 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.94 (br. s, 1H), 4.33 (s, 2H).

<u>Ácido-14:</u> Ácido 3-amino-5-difluoro-metil-piridin-2-carboxílico

a) Terbutil-éster del ácido 5-difluoro-metil-3-nitro-piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó mediante una secuencia de reacción análoga a la del Ácido-9 utilizando el ácido 5-bromo-3-nitro-piridin-2-carboxílico en lugar del metil-éster del ácido 3-amino-5-cloro-pirazin-2-carboxílico en el paso a), y omitiendo el paso b).

HPLC: Rt_{H1}= 1.07 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 275.3;

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9.18 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.31 (t, 1H, CHF2), 1.55 (s, 9H).

b) Ácido 5-difluoro-metil-3-nitro-piridin-2-carboxílico

En una mezcla de 5 mililitros de dicloro-metano (DCM) y 2.5 mililitros de ácido trifluoro-acético (TFA), se disolvieron 345 miligramos (1.26 milimoles) del terbutil-éster del ácido 5-difluoro-metil-3-nitro-piridin-2-carboxílico, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. Se agregó tolueno, y los solventes se evaporaron para

proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

HPLC: Rt_{H1}= 0.31 minutos; ESIMS $[2M-H]^-$ = 435.3;

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ 14.59 (br. s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.31 (t, 1H, CHF2).

c) Ácido 3-amino-5-difluoro-metil-piridin-2-carboxílico

A una solución de 265 miligramos (1.22 milimoles) del ácido 5-difluoro-metil-3-nitro-piridin-2-carboxílico en EtOH, se le agregaron 50 miligramos de Níquel de Raney (Degussa B113W), y la mezcla de reacción se mantuvo agitándose bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. El catalizador se filtró (Celite) y se lavó con EtOH, y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo.

HPLC: Rt_{H1}= 0.34 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 189.2;

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7.98 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, CHF2), 7.02 (br. s, 2H).

<u>Ácido-15:</u> Ácido 3-cloro-5-(2,2-difluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

a) 3-cloro-5-(2,2-difluoro-etoxi)-piridin-2-carbonitrilo

A una solución del 3-cloro-5-hidroxi-piridin-2-carbonitrilo [1262860-70-7] (0.200 gramos, 1.23 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros), se le agregaron, a 0°C, 2,2-difluoro-etanol (0.123 gramos, 1.48 milimoles) y trifenil-fosfina (0.484 gramos, 1.84 milimoles). Después de agitar durante 10 minutos a 0°C, se agregó DIAD (0.373 gramos, 1.84 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C, seguidas por 16 horas a 25°C. La

mezcla de reacción se concentró y se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía sobre gel de sílice CombiFlash (hexano/ EtOAc, 20:1 a 1:1), como un aceite incoloro.

TLC (hexano-EtOAc, 1:1): Rf = 0.61; UPLC Rt_{H6} = 0.965 minutos; ESIMS: 217 [$(M-H)^-$];

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.12 (tt, 1H), 4.31 (dt, 2H).

b) Ácido 3-cloro-5-(2,2-difluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

A una solución del 3-cloro-5-(2,2-difluoro-etoxi)-piridin-2-carbonitrilo (0.202 gramos, 0.878 milimoles) en dioxano (4 mililitros), se le agregó NaOH 4N (2.2 mililitros, 8,8 milimoles), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 28 horas a 85°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl 4N, y se evaporó a sequedad. El compuesto del título se extrajo con dicloro-metano (DCM)/MeOH (9/1), se empujó a través de un tapón de Celite, y se obtuvo después de la evaporación como un sólido amarillo claro.

UPLC Rt_{H6} = 0.655 minutos; ESIMS: 236 [$(M-H)^-$];

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8.31 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.23 (tt, 1H), 4.44 (dt, 2H); ^{19}F-RMN (400 MHz, CD_3OD) 128.0 (dt, 2F).

<u>Ácido-16:</u> Ácido 3-cloro-5-fluoro-metoxi-piridin-2-carboxílico

a) 2,3-dicloro-5-fluoro-metoxi-piridina

A una solución del 5,6-dicloro-piridin-3-ol [11860-92-9] (500 miligramos, 3.05 milimoles), y K_2CO_3 (632 miligramos, 4.57 milimoles) en acetonitrilo (ACN) seco (12 mililitros), se le agregó fluoro-

yodo-metano (1.156 mililitros, 9.15 milimoles) a 0°C. La suspensión color amarillo claro se agitó durante 5 minutos a 0°C, y entonces se calentó hasta 120°C durante 30 minutos. Se agregó NH_4Cl acuoso saturado, seguido por EtOAc. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se evaporaron, para dar un aceite color café. El material crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin mayor purificación.

HPLC: Rt_{H2}= 0.95 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 198.1;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.31 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.91 (s, 1H).

b) 3-cloro-5-fluoro-metoxi-piridin-2-carbonitrilo

A una solución de la 2,3-dicloro-5-fluoro-metoxi-piridina (1.18 gramos, 6.02 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) seca (14.00 mililitros), se le agregaron cianuro de zinc (0.341 gramos, 2.90 milimoles) y polvo de zinc (3.94 miligramos, 0.060 milimoles). La suspensión se inundó con Argón (3 veces). Entonces se agregó tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (0.570 gramos, 0.494 milimoles). La reacción se calentó a 145°C durante 2 horas. Se agregó agua, y la capa acuosa se extrajo dos veces con Et_2O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano hasta ciclohexano/EtOAc, 7:3), para proporcionar el compuesto del título

como un aceite amarillo (515 miligramos).

HPLC: Rt_{H2}= 0.81 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 187.0;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.61 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.02 (s, 1H).

c) Ácido 3-cloro-5-fluoro-metoxi-piridin-2-carboxílico

A una solución del 3-cloro-5-fluoro-metoxi-piridin-2-carbonitrilo (80 miligramos, 0.429 milimoles) en EtOH (2.4 mililitros), se le agregó NaOH 1M (1.21 mililitros, 1.201 milimoles), y la solución resultante se agitó a 70°C durante la noche. Para completar la reacción, se agregó más NaOH 1M (1.2 mililitros, 1.201 milimoles), y la reacción se agitó a 70°C durante 8 horas. Se agregó más NaOH 1M (1.2 mililitros, 1.201 milimoles), y la reacción se agitó durante la noche. Entonces se agregó HCl 1M (3.45 mililitros, 3.45 milimoles). La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se evaporaron, para dar un sólido color rosado claro. Mezcla de 80 miligramos, 35 por ciento de ácido 3-cloro-5-fluoro-metoxi-piridin-2-carboxílico, 38 por ciento de ácido 3-cloro-5-etoxi-piridin-2-carboxílico.

Ácido 3-cloro-5-fluoro-metoxi-piridin-2-carboxílico:

HPLC: Rt_{H2}= 0.42 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 206.1;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.36 (br. s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.96 (s, 1H).

Ácido 3-cloro-5-etoxi-piridin-2-carboxílico:

HPLC: Rt_{H2}= 0.59 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 202.1;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.66 (br. s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 4.21 (q, 2H), 1.36 (t, 3H).

La mezcla cruda de ácidos se utilizó para la reacción de acoplamiento sin mayor purificación.

<u>Ácido-17:</u> Ácido 3-amino-5-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-carboxílico

a) Metil-éster del ácido 3-amino-5-((Z)-2-etoxi-vinil)-pirazin-2-carboxílico

Una mezcla del metil-éster del ácido 3-amino-5-cloro-pirazin-2-carboxílico [28643-16-5] (2 gramos, 10.66 milimoles), cloruro de litio (1.582 gramos, 37.3 milimoles), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.748 gramos, 1.066 milimoles), y tributil-((Z)-2-etoxi-vinil)-estanano (6.42 mililitros, 19.19 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (104 mililitros), bajo argón, se calentó a una temperatura del baño de 80°C durante 1.5 horas. Se agregó NH_4Cl acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con metil-terbutil-éter (MTBE), y entonces una vez con EtOAc/THF, 3/1. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano hasta ciclohexano/EtOAc, 1:9), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (1.96 gramos).

HPLC: Rt_{H2}= 0.69 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 225.1;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.42 (s, 1H), 7.18 (br. s, 2H), 6.88 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.32 (t, 3H).

b) Metil-éster del ácido 3-amino-5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazin-2-carboxílico

Una solución del metil-éster del ácido 3-amino-5-((Z)-2-etoxi-vinil)-pirazin-2-carboxílico (220 miligramos, 0.986 milimoles) en HCl 3M en metanol (MeOH) (210 microlitros, 6.90 milimoles), se calentó a 55°C durante la noche. Se agregó una solución de $NaHCO_3$ al 10 por ciento, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida, para obtener un sólido color café (141 miligramos). El material crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin mayor purificación.

HPLC: Rt_{H1}= 0.59 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 242.2.

c) Metil-éster del ácido 3-amino-5-(2-metoxi-vinil)-pirazin-2-carboxílico

A una solución del metil-éster del ácido 3-amino-5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazin-2-carboxílico (300 miligramos, 1.244 milimoles), y Et_3N (1.213 mililitros, 8.70 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros) a -10°C, se le agregó por goteo trifluoro-metan-sulfonato de trimetil-sililo (0.809 mililitros, 4.48 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 100 minutos. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$, y la mezcla se extrajo dos veces con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NH_4Cl y salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida, para obtener un aceite color café (560 miligramos). El material crudo resultante (mezcla de *E* y *Z*) se utilizó directamente en el siguiente paso sin mayor purificación.

HPLC: Rt_{H1}= 0.63 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 210.1.

d) Metil-éster del ácido 3-amino-5-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-carboxílico

Una solución del metil-éster del ácido 3-amino-5-(2-metoxi-vinil)-pirazin-2-carboxílico (260 miligramos, 1.24 milimoles), y Pd/C al 10 por ciento (50 miligramos) en EtOH (10 mililitros), se agitó a temperatura ambiente, y bajo una atmósfera de hidrógeno durante 17 horas. Para completar la reacción, se agregó más Pd/C al 10 por ciento (84 miligramos), y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 37 horas. La suspensión se filtró y se lavó con EtOH, y entonces la solución residual se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (DCM hasta DCM/MeOH, 9:1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (147 miligramos).

HPLC: Rt_{H2}= 0.54 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 212.2;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.84 (s, 1H), 7.31 (br. s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.87 (t, 3H).

e) Ácido 3-amino-5-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-carboxílico

A una solución del metil-éster del ácido 3-amino-5-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-carboxílico (147 miligramos, 0.696 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (14 mililitros), se le agregó NaOH 1M (1.74 mililitros, 1.74 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó HCl 1M (1.601 mililitros, 1.601 milimoles) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se evaporó y se co-evaporó con tolueno. El material crudo

resultante se utilizó directamente en el paso de acoplamiento sin mayor purificación.

HPLC: Rt_{H2}= 0.41 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 198.1;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.68 (s, 1H), 7.62 (br. s, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.81 (t, 3H).

Ácido-18: Ácido 3-amino-6-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico

a) Metil-éster del ácido 3-amino-6-cloro-5-(1-etoxi-vinil)-pirazin-2-carboxílico

Una mezcla del metil-éster del ácido 3-amino-5,6-dicloro-pirazin-2-carboxílico [1458-18-0] (600 miligramos, 2.62 milimoles), cloruro de litio (389 miligramos, 9.17 milimoles), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (184 miligramos, 0.262 milimoles), y tributil-(1-etoxi-vinil)-estanano [97674-02-7] (1.6 mililitros, 4.50 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (27 mililitros), bajo argón, se calentó a una temperatura del baño de 80°C durante 3 horas y 50 minutos. Se agregó NH_4Cl acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con metil-terbutil-éter (MTBE) (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano hasta ciclohexano/EtOAc, 7:3), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (433 miligramos).

HPLC: Rt_{H2}= 0.94 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 258.1;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.59 (br. s, 2H), 4.64 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 3.91 (q, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.31 (t, 2H).

b) Metil-éster del ácido 5-acetil-3-amino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Una solución del metil-éster del ácido 3-amino-6-cloro-5-(1-etoxi-vinil)-pirazin-2-carboxílico (46 miligramos, 0.190 milimoles), y monohidrato de ácido para-toluen-sulfónico (73.8 miligramos, 0.388 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2.85 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado, y la mezcla se extrajo dos veces con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida, para obtener un sólido amarillo (46 miligramos). Este material se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación.

HPLC: Rt_{H2}= 0.73 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 230.1;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.70 (br. s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

c) Metil-éster del ácido 3-amino-6-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico

A una solución amarilla nebulosa del metil-éster del ácido 5-acetil-3-amino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (178 miligramos, 0.775 milimoles) en dicloro-metano (DCM) seco (7.75 mililitros), se le agregó Desoxofluor al 50 por ciento en tolueno (858 microlitros, 2.326 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se agregó más Desoxofluor al 50 por ciento en tolueno (858 microlitros 6 veces, 2.326 milimoles) dentro de 3 días para completar la reacción. Se agregó $NaHCO_3$ acuoso

saturado, y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico acuoso, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano hasta ciclohexano/EtOAc, 7:3), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (136 miligramos).

HPLC: Rt_{H2}= 0.91 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 252.1;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.75 (br. s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.02 (t, 3H).

d) Ácido 3-amino-6-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico

A una solución del metil-éster del ácido 3-amino-6-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico (136 miligramos, 0.541 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5.40 mililitros), se le agregó LiOH 1M (595 microlitros, 0.595 milimoles) a 0°C. La solución color café resultante se calentó hasta la temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó más LiOH 1M (95 microlitros, 0.095 milimoles), a 0°C, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se agregó HCl 1M (632 microlitros, 0.632 milimoles), y luego la mezcla resultante se evaporó a sequedad. El material crudo resultante se utilizó directamente en el paso de acoplamiento sin mayor purificación.

HPLC: Rt_{H2} = 0.63 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 238.1;

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.69 (br. s, 1H), 7.75 (br. s 2H), 2.02 (t, 3H).

<u>Ácido-19:</u> Ácido 3-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-carboxílico

a) Metil-éster del ácido 3-cloro-5-(1-etoxi-vinil)-piridin-2-carboxílico

A una solución del metil-éster del ácido 5-bromo-3-cloro-piridin-2-carboxílico [1458-18-0] (376 miligramos, 1.5 milimoles) en dioxano (3.7 mililitros), se le agregó tributil-(1-etoxi-vinil)-estanano [97674-02-7] (596 miligramos, 1.65 milimoles), la solución se desgasificó y se inundó con nitrógeno (3 veces), y se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (87 miligramos, 0.075 milimoles). Después de desgasificar e inundar con nitrógeno, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se trató con KF acuoso al 10 por ciento, el precipitado se filtró, y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, 12:1 a 6/1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

HPLC: Rt_{H7}= 2.822 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 242.0/244.0;

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8.91 - 8.78 (m, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.93 (q, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.37 (t, 3H).

b) Metil-éster del ácido 5-acetil-3-cloro-piridin-2-carboxílico

A una solución del metil-éster del ácido 3-cloro-5-(1-etoxi-vinil)-piridin-2-carboxílico (359 miligramos, 1.485 milimoles) en

tetrahidrofurano (THF) (3.6 mililitros), se le agregó monohidrato de ácido para-toluen-sulfónico (565 miligramos, 2.97 milimoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con el terbutil-metil-éter (TBME) y $NaHCO_3$ acuoso saturado, las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con terbutil-metil-éter (TBME). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y NaCl acuoso saturado, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/ EtOAc, 9:1 a 6/1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

HPLC: Rt_{H8}= 2.604 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 214.0/216.0;

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 - 8.99 (m, 1H), 8.63 - 8.46 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

c) Metil-éster del ácido 3-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-carboxílico

A una solución del metil-éster del ácido 5-acetil-3-cloro-piridin-2-carboxílico (278 miligramos, 1.30 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2.8 mililitros), se le agregó Desoxofluor® (al 50 por ciento en peso en tolueno, 1.44 mililitros, 3.9 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó protegida de la luz del sol a temperatura ambiente durante 6 horas, se agregó más Desoxofluor® (al 50 por ciento en peso en tolueno, 1.44 mililitros, 3.9 milimoles), y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre $NaHCO_3$ acuoso saturado frío (fuerte desprendimiento de gas), se agregó

terbutil-metil-éter (TBME), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con terbutil-metil-éter (TBME), las capas del terbutil-metil-éter (TBME) combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, NaCl acuoso saturado, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 95:5 a 93/7), para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro.

HPLC: Rt_{H8}= 3.140 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 236.0/238.0;

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8.84 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.07 (t, 3H).

d) Ácido 3-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-carboxílico

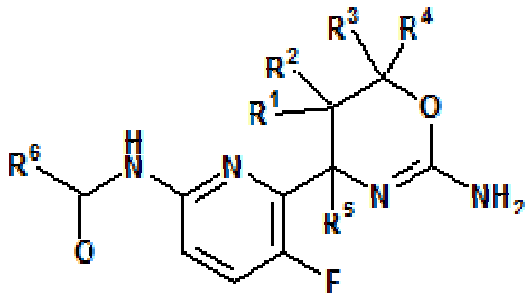
A una solución del metil-éster del ácido 3-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-carboxílico (272 miligramos, 1.154 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (6 mililitros), se le agregó LiOH (30.4 miligramos, 1.27 milimoles) en agua (0.5 mililitros), y la mezcla se agitó durante 3.5 horas. A la mezcla se le agregó HCl 6 N (0.212 mililitros, 1.27 milimoles), y el solvente se evaporó. El residuo se absorbió en tolueno y se evaporó (2 veces), para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro junto con LiCl. Este material se utilizó directamente en el paso de acoplamiento sin mayor purificación.

HPLC: Rt_{H5} = 2.743 minutos; ESIMS $[M+H]^+$ = 222.0/224.0;

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8.76 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 3.37 (br. s, 1H), 2.06 (t, 3H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I),

en donde:

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o halógeno;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; o R^3 y R^4 tomados juntos son ciclopropilo; o R^1 y R^4 son hidrógeno y R^2 y R^3 tomados juntos son $-CH_2-O-CH_2-$;

R^5 es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; y

R^6 es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O, y S, y en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,

alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono e hidroxi-alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 y R^2 son ambos flúor.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 y R^4 son ambos hidrógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es metilo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O, y S, y en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano,

amino, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es un grupo piridin-2-ilo que está sustituido por 2 sustituyentes, y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición *para* y uno de los sustituyentes se localiza en la posición *orto* del grupo piridin-2-ilo en relación con el enlazador de amida, y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, metilo, trifluoro-metilo, metoxilo y trifluoro-metoxilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual se selecciona a partir de:

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-

[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridin-2-carboxílico;

{6-[(R)-2-amino-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il]-5-fluoro-piridin-2-il}-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico;

{6-[(R)-2-amino-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il]-5-fluoro-piridin-2-il}-amida del ácido 3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2,2-difluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(3-fluoro-

propoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-metoxi-3-metil-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-fluoro-metoxi-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-fluoro-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-cloro-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-difluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2-cloro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-(2,2-difluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2-fluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-fluoro-metoxi-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-etoxi-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(penta-deutero-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-

oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 4-cloro-1-difluoro-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-difluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-6-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-ciano-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-carboxílico; y

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(1,1-

difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico;

y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es la [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es la [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico.

10. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente farmacéutico activo en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse como un medicamento.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en el tratamiento o en la prevención de la enfermedad de Alzheimer o del deterioro cognitivo leve.

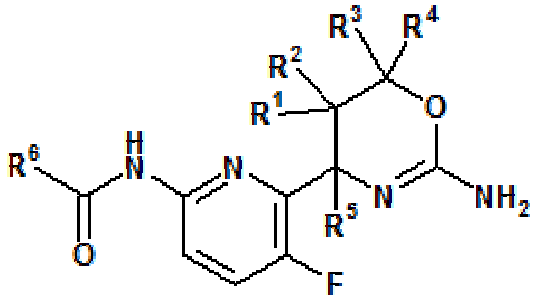
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en el tratamiento o en la prevención de

resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, obesidad, hipertensión, o complicaciones diabéticas.

14. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda sustancia de fármaco, para su administración simultánea o en secuencia.

RESUMEN

La invención se refiere a novedosos derivados de oxazina de la fórmula (I), y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I),

en donde todas las variables son como se definen en la memoria descriptiva, a composiciones farmacéuticas de los mismos, a combinaciones de los mismos, y a su uso como medicamentos, en particular para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer o de diabetes por medio de la inhibición de BACE-1 o 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.
54766-WO-PCT		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/IB2012/054269	23/08/2012	25/08/2011
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 4 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,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   2-AMINO-4-(PYRIDIN-2-YL)-5,6-DIHYDRO-4H-1,3-OXAZINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS BACE-1 AND/OR BACE-2 INHIBITORS

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, 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/IB2012/054269

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D413/14 A61K31/5355 A61P3/04 A61P3/10 A61P9/12
A61P25/28
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011/069934 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; SIENA BIOTECH SPA [IT]; BANNER DAVID [CH]; GUB) 16 June 2011 (2011-06-16) cited in the application the whole document	1-14
Y	EP 2 147 914 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 27 January 2010 (2010-01-27) the whole document; in particular the activity of the compounds 563 (cf., page 173) and 594 (cf., page 178) according to table 140 (cf., pages 195-196)	1-14
A	EP 2 360 155 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 24 August 2011 (2011-08-24) the whole document; in particular, pages 28-29, the (equivalency of the) groups A14, A19, and A20	1-14

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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 application or patent 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 November 2012	12/12/2012

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	Fink, Dieter

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2012/054269

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/128058 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BANNER DAVID [CH]; HILPERT HANS [CH]; HUMM ROL) 11 November 2010 (2010-11-11) the whole document -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2012/054269

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011069934 A1	16-06-2011	AR 079327 A1	18-01-2012
		AU 2010330031 A1	07-06-2012
		CA 2776727 A1	16-06-2011
		CN 102712609 A	03-10-2012
		CO 6541656 A2	16-10-2012
		EP 2509965 A1	17-10-2012
		KR 20120104598 A	21-09-2012
		TW 201124408 A	16-07-2011
		US 2011144097 A1	16-06-2011
		WO 2011069934 A1	16-06-2011
EP 2147914 A1	27-01-2010	AU 2008245082 A1	06-11-2008
		CA 2683887 A1	06-11-2008
		CN 101687827 A	31-03-2010
		EP 2147914 A1	27-01-2010
		KR 20100017255 A	16-02-2010
		RU 2009143333 A	27-05-2011
		TW 200902526 A	16-01-2009
		US 2010075957 A1	25-03-2010
		US 2012172355 A1	05-07-2012
		WO 2008133274 A1	06-11-2008
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 2010128058 A1	11-11-2010	AR 076754 A1	06-07-2011
		AU 2010244470 A1	01-12-2011
		CA 2760343 A1	11-11-2010
		CN 102421760 A	18-04-2012
		EP 2427437 A1	14-03-2012
		JP 2012526076 A	25-10-2012
		KR 20120061069 A	12-06-2012
		SG 175940 A1	29-12-2011
		TW 201043612 A	16-12-2010
		US 2010286158 A1	11-11-2010
		WO 2010128058 A1	11-11-2010