



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"FLUOROMETIL-5,6-DIHIDRO-4H-[1,3]OXAZINAS"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 401/12**

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

DOMICILIO **BASILEA, SUIZA Y SIENA, ITALIA.**

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

22. BOGOTÁ, D.C. **20 MAY 2014**

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Reservado para el adhesivo de radicación SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-108723- -00000-0000 Fecha: 2014-05-20 16:53:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: AS
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2013/051166	Fecha 23/01/13
Publicación Internacional No.		WO 2013/110622 A1	Fecha 01/08/13
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:		
"FLUOROMETIL-5,6-DIHIDRO-4H-[1,3]OXAZINAS"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 401/12			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		IDENTIFICACIÓN	TIPO
4.	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Y SIENA BIOTECH S.P.A		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza y Strada del Petriccio e Belriguardo 35, I-53100 Siena, Italia.		3264270	
CIUDAD	Basilea y Siena	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Suiza e Italia
PAÍS DE RESIDENCIA	Suiza e Italia		
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. HILPERT		Hans	Suiza
2. HUMM		Roland	Alemania
3. WOLTERING		Thomas	Alemania
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Suiza		Muenchenstein	1. Gustav Bay-Strasse 34, CH-4142 Muenchenstein, Suiza.
Alemania		Auggen	2. Julius-Kibiger-Strasse 12, 79424 Auggen, Alemania.
Alemania		Freiburg	3. Jaegerhaeusleweg 57, 79104 Freiburg, Alemania.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215
DIRECCIÓN	Calle 72 No 5-83 Piso 5to		No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD	Bogotá		E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS	Colombia		No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Oficina Europea de Patentes.		EP	12152686.7	12/01/26
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.	
			☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de Internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-0012362	Fecha 03-02-2014	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 83		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 28		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☒ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

VER ANEXO CD

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: 2020	Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD 2014 5 20		Recorrido: 4
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-108723-	0	7
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 CO ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 14 ARCHIVOS: 11 EN FORMATO PDF, LOS CUALES FUERON PROCESADOS EL CD SE ENCUENTRA EN EL FOLIO (3)

JPL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0012362

Bogotá D.C., Febrero 03 de 2014 - 16:41:13

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	12353	03/02/2014		332.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133678	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133679	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133680	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133681	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133682	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133683	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133684	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133685	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133686	24/12/2013		505.000.00

*** 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. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-108723-00000-0000

Fecha: 2014-05-20 16:53:15
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Febrero 3 de 2014 - 16:41:15



No. 14-108723- -00000-0000

Fecha: 2014-05-20 16:53:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45



PATENTE DE INVENCION ☐

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 INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

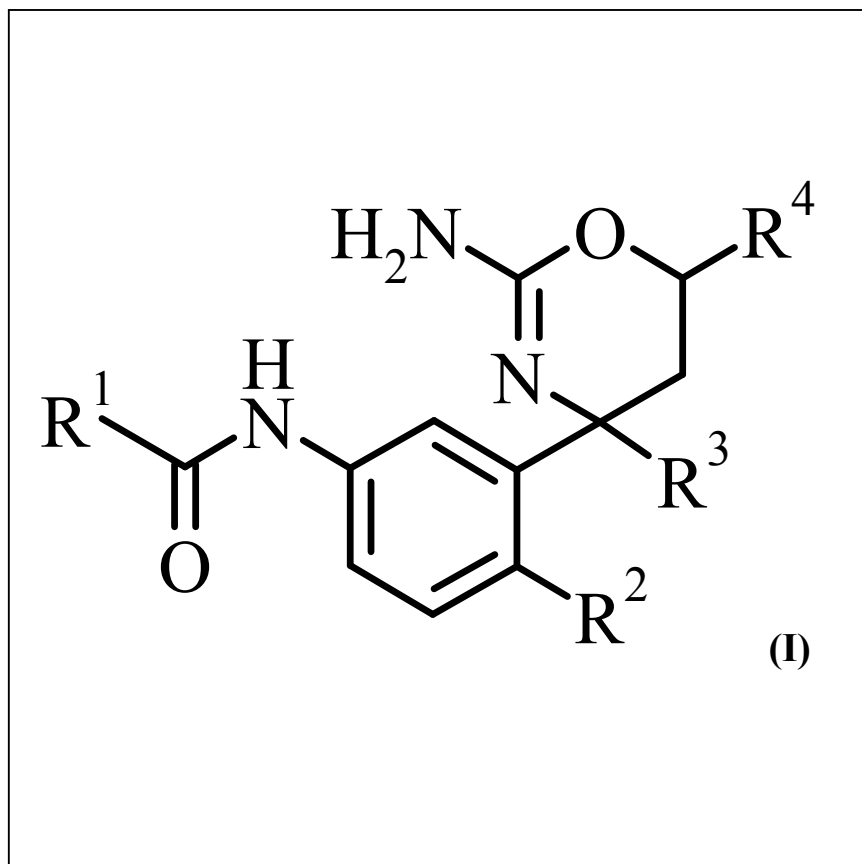
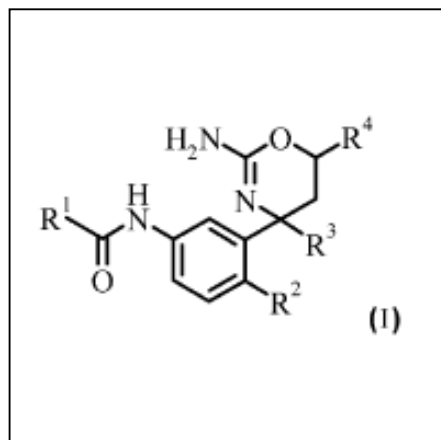
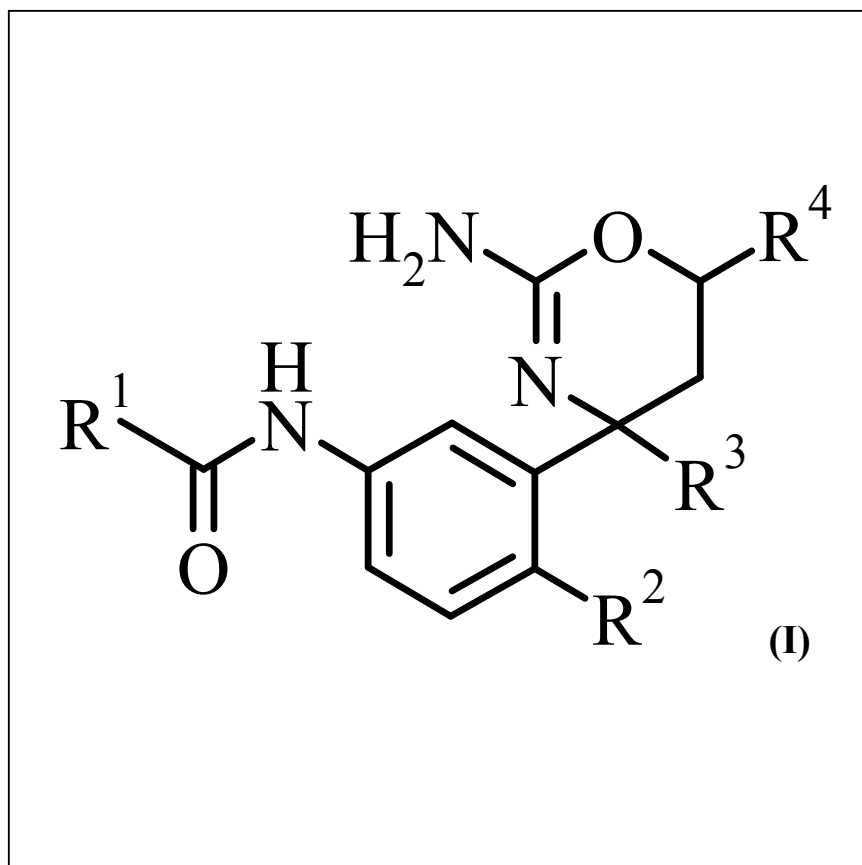
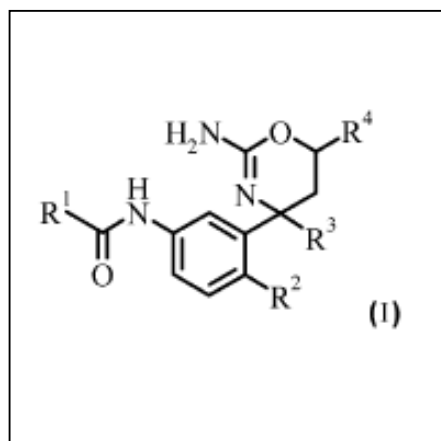
(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ 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)

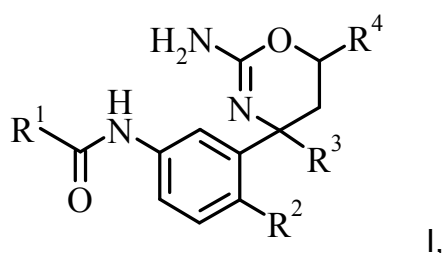
- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



FLUOROMETIL-5,6-DIHIDRO-4H-[1,3]OXAZINAS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I



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

SECTOR: Industria farmacéutica. Compuestos heterociclos derivados de fluormetil-5,6-dihidro-4h-[1,3]oxazinas, los cuales son inhibidores de la BACE1, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su proceso de preparación.

FLUOROMETIL-5,6-DIHIDRO-4H-[1,3]OXAZINAS

Antecedentes de la invención

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

La AD se caracteriza por 2 patologías principales del sistema nervioso central (SNC), la aparición de placas de amiloide y embrollos neurofibrilares (Hardy y col., The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics, Science 297(5580), 353-6, 19 de julio de 2002; Selkoe, Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease, Annu. Rev. Cell. Biol. 10, 373-403, 1994). Ambas patologías se observan también con frecuencia en pacientes que tienen el síndrome de Down (trisomía 21), que también desarrollan síntomas similares a la AD en las fases tempranas de la vida. Los embrollos neurofibrilares son aglomerados intracelulares de la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT). Las placas de amiloide aparecen en el espacio extracelular, sus principales componentes son los péptidos A β . Estos últimos son un grupo de fragmentos proteolíticos derivados de la proteína precursora del amiloide β (APP) a través de una serie de pasos de rotura proteolítica. Se han identificado varias formas de APP, entre ellas las más abundantes son las proteínas que tienen longitudes de 695, 751 y 770 aminoácidos. Pueden surgir de un solo gen por empalme diferencial. Los péptidos A β se derivan del mismo dominio que la APP, pero difieren en sus extremos N y C, las especies principales son las que tienen longitudes de 40 y 42 aminoácidos. Hay varias líneas de evidencia que sugieren con fuerza que los péptidos A β agregados son las

moléculas esenciales de la patogénesis de la AD: 1) las placas de amiloide formadas por los péptidos A β son parte invariable de la patología AD; 2) los péptidos A β son tóxicos para las neuronas; 3) en la enfermedad de Alzheimer congénita (FAD), las mutaciones de los genes causantes de la enfermedad (APP, PSN1, PSN2) conducen a niveles más elevados de péptidos A β y a una amiloidosis cerebral temprana; 4) los ratones transgénicos que expresan los genes FAD desarrollan una patología que guarda muchas semejanzas con la enfermedad humana. Los péptidos A β se producen a partir de la APP por la acción sucesiva de 2 enzimas proteolíticas denominadas secretasas β y γ . La secretasa β rompe en primer lugar el dominio extracelular de la APP aproximadamente 28 aminoácidos fuera del dominio trans-membrana (TM) para producir un fragmento C-terminal de la APP que contiene el dominio TM y el citoplasmático (CTF β). El CTF β es el sustrato de la secretasa γ que rompe diversas posiciones adyacentes dentro del TM para producir los péptidos A β y el fragmento citoplasmático. La secretasa γ es un complejo por lo menos de 4 proteínas diferentes, su subunidad catalítica es muy probablemente una proteína presenilina (PSEN1, PSEN2). La secretasa β (BACE1, Asp2, BACE significa la enzima que rompe la APP por el sitio beta) es una aspartil-proteasa anclada en la membrana por un dominio transmembrana (Vassar y col., Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE, *Science* 286(5440), 735, 22 de octubre de 1999). Se expresa en muchos tejidos del organismo humano, pero su nivel es especialmente elevado en el SNC. La ablación genética del gen BACE1 en ratones ha demostrado claramente que su actividad es esencial para el procesamiento de la APP, que conduce a la generación de los péptidos A β ; en ausencia del BACE1 no se producen péptidos A β (Luo y col., Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation, *Nat. Neurosci.* 4(3), 231-2, marzo de 2001; Roberds y col., BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary beta-secretase activity in brain: implications for Alzheimer's disease therapeutics, *Hum. Mol. Genet.* 10(12), 1317-24, 1 de junio de 2001). Los ratones, que se han sometido a ingeniería genética para expresar el gen APP humano y que forman intensas placas de amiloide y patologías de tipo

enfermedad de Alzheimer durante el envejecimiento, no se comportan de esta manera cuando se reduce la actividad de la secretasa β por ablación genética de uno de los alelos del BACE1 (McConlogue y col., Partial reduction of BACE1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP Transgenic Mice, J. Biol. Chem. 282(36), 26326, 7 de setiembre de 2007). Por ello se presupone que los inhibidores de la actividad del BACE1 pueden ser útiles para la intervención terapéutica en caso de la enfermedad de Alzheimer (AD).

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

Además, los inhibidores de la BACE1 pueden emplearse para tratar las enfermedades siguientes: la IBM (miositis de cuerpos de inclusión) (Vattemi, G. y col., Lancet 358(9297), 1962-4, 8 de diciembre de 2001), el síndrome de Down (Barbiero, L. y col., Exp. Neurol. 182(2), 335-45, agosto de 2003), la enfermedad de Wilson (Sugimoto, I. y col., J. Biol. Chem. 282(48), 34896-903, 30 de noviembre de 2007), la enfermedad de Whipple (Desnues, B. y col., Clin. Vaccine Immunol. 13(2), 170-8, febrero de 2006), la ataxia espinocerebelar 1 y la ataxia espinocerebelar 7 (Gatchel, J.R. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105(4), 1291-6, 29 de enero de 2008), la dermatomiositis (Greenberg, S.A. y col., Ann. Neurol. 57(5), 664-78, mayo de 2005 y Greenberg S.A. y col., Neurol. 57(5), 664-78, mayo de 2005), el sarcoma de Kaposi (Lagos, D. y col., Blood 109(4), 1550-8, 15 de febrero de 2007), el glioblastoma multiforme (E-MEXP-2576, <http://www.ebi.ac.uk/microarray-as/aer/result?queryFor=PhysicalArray> Design&aAccession=A-MEXP-258), la artritis reumatoide (Ungetuem, U. y col., GSE2053), la esclerosis lateral amiotrófica (Koistinen, H. y col., Muscle Nerve 34(4), 444-50, octubre de 2006 y Li, Q.X. y col., Aging Cell. 5(2), 153-65, abril de 2006), la enfermedad de Huntington (Kim, Y.J. y col., Neurobiol Dis. 22(2), 346-56, mayo de 2006. Epub de 19 de enero de 2006 y Hodges, A. y col., Hum. Mol. Genet. 15(6), 965-77, 15 de marzo de 2006. Epub de 8 de febrero de 2006), el mieloma múltiple (Kihara, Y. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106(51), 21807-12, 22

de diciembre de 2009), el melanoma maligno (Talentov, D. y col., Clin. Cancer Res. 11(20), 7234-42, 15 de octubre de 2005), el síndrome de Sjogren (Basset, C. y col., Scand. J. Immunol. 51(3), 307-11, marzo de 2000), el lupus eritematoso (Grewal, P.K. y col., Mol. Cell. Biol. 26(13), 4970-81, julio de 2006), la miofascitis macrofágica, la artritis idiopática juvenil, la artritis granulomatosa, el cáncer de mama (Hedlund, M. y col., Cancer Res. 68(2), 388-94, 15 de enero de 2008 y Kondoh, K. y col., Breast Cancer Res. Treat. 78(1), 37-44, marzo de 2003), las enfermedades gastrointestinales (Hoffmeister, A. y col., JOP 10(5), 501-6, 4 de setiembre de 2009), las enfermedades autoinmunes-inflamatorias (Woodard-Grice, A.V. y col., J. Biol. Chem. 283(39), 26364-73, 26 de setiembre de 2008. Epub de 23 de julio de 2008), la artritis reumatoide (Toegel, S. y col., Osteoarthritis Cartilage 18(2), 240-8, febrero de 2010. Epub de 22 de setiembre de 2009), las reacciones inflamatorias (Lichtenthaler, S.F. y col., J. Biol. Chem. 278(49), 48713-9, 5 de diciembre de 2003. Epub de 24 de setiembre de 2003), la trombosis arterial (Merten, M. y col., Z. Kardiologie. 93(11), 855-63, noviembre de 2004), las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo el infarto de miocardio y la apoplejía (Maugeri, N. y col., Srps. Arh. Celok. Lek. 138 supl. 1, 50-2, enero de 2010) y la enfermedad de Graves (Kiljański, J. y col., Thyroid. 15(7), 645-52, julio de 2005).

La presente invención proporciona nuevos compuestos de la fórmula I, su obtención, medicamentos basados en un compuesto de la invención y su producción así como la utilización de los compuestos de la fórmula I para el control o la prevención de enfermedades, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer. También la utilización de los compuestos de la fórmula I para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la trombosis arterial, las enfermedades autoinmunes/inflamatorias, el cáncer, por ejemplo el cáncer de mama, las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo el infarto de miocardio y la apoplejía, la dermatomiositis, el síndrome de Down, las enfermedades gastrointestinales, el glioblastoma multiforme, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Huntington, la miositis de cuerpos de inclusión (IBM), las reacciones inflamatorias, el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Kostmann, el lupus eritematoso, la miofascitis macrofágica, la artritis juvenil idiopática, la artritis granulomatosa, el melanoma maligno, el mielo-

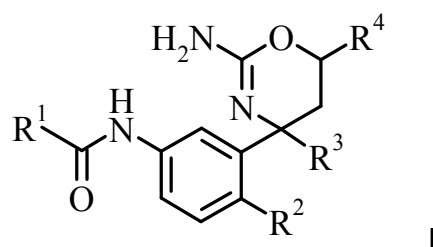
ma múltiple, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjogren, la ataxia espinocerebelar 1, la ataxia espinocerebelar 7, la enfermedad de Whipple y la enfermedad de Wilson. Los nuevos compuestos de la fórmula I tienen propiedades farmacológicas mejoradas.

Ámbito de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fluormetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilaminas, que tienen propiedades inhibitoras de la BACE1, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como sustancias terapéuticamente activas.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I,



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

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

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, la obtención de los compuestos recién mencionados, medicamentos que los contienen, su fabricación y también la utilización de los compuestos recién mencionados para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos asociados con la inhibición de la actividad de la BACE1, por ejemplo de la enfermedad de Alzheimer. Con los compuestos presentes se inhiben además la formación o la formación y la deposición de las placas de

β -amiloides en, sobre o alrededor del tejido neurológico (p.ej. en el cerebro), ya que inhiben la producción de A β a partir de la APP o de un fragmento de la APP.

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

A menos que se define de otro modo, los siguientes términos empleados en esta solicitud, incluidas la descripción y las reivindicaciones, tienen los significados que se indican seguidamente. Nótese que, tal como se emplean en la descripción y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “uno” y “el” incluyen también los referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

El término “alquilo C₁₋₆”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo que puede ser de cadena lineal o ramificada, que puede tener una o múltiples ramificaciones, dicho grupo alquilo tiene en general de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo (i-propilo), n-butilo, i-butilo (isobutilo), 2-butilo (sec-butilo), t-butilo (tert-butilo), isopentilo, 2-etil-propilo, 2-metil-propilo, 1,2-dimetil-propilo y similares. Un “alquilo C₁₋₆” especial es el “alquilo C₁₋₃”. Son ejemplos específicos el metilo y el etilo. Es muy específico el metilo.

El término “halogeno-alquilo C₁₋₆”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo C₁₋₆ aquí definido, que está sustituido por uno o múltiples halógenos, en particular por 1-5 halógenos, más en especial por 1-3 halógenos. Un halógeno particular es el flúor. Un “halogeno-alquilo C₁₋₆” especial es el fluor-alquilo C₁₋₆ y un “halogeno-alquilo C₁₋₃” particular es el fluor-alquilo C₁₋₃. Son ejemplos de ello el trifluormetilo, difluormetilo, fluormetilo y similares. Un grupo específico es el trifluormetilo.

El término “ciano-alquilo C₁₋₆”, solo o en combinación con otros grupos, indica un alquilo C₁₋₆ aquí definido, que está sustituido por uno o múltiples restos ciano, en especial por 1 ciano. Son ejemplos de ello el cianometilo, cianoetilo y similares.

El término “(alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆”, solo o en combinación con otros grupos, indica un alquilo C₁₋₆, que está sustituido por uno o por múltiples restos alcoxi C₁₋₆ aquí definidos, en especial por 1 resto alcoxi C₁₋₆. Un (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆ especial es el metoxi-alquilo C₁₋₆. Son ejemplos de ello el metoximetilo, metoxietilo y similares.

El término “ciano”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto N≡C- (NC-).

El término “halógeno”, solo o en combinación con otros grupos, indica cloro (Cl), yodo (I), flúor (F) y bromo (Br). Un “halógeno” articular es el Cl y F. Un grupo específico es el F.

El término “heteroarilo”, solo o en combinación con otros grupos, indica un grupo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo de 4 a 8 eslabones, en especial de 5 a 8, o múltiples anillos condensados que totalizan de 6 a 14 átomos, en particular de 6 a 10 átomos en el anillo y contienen 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, en particular 1N o 2N, en dicho grupo por lo menos un anillo heterocíclico es aromático. Los ejemplos de “heteroarilo” incluyen al benzofurilo, benzoimidazolilo, 1H-benzo-imidazolilo, benzooxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazinilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, 1H-indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo (pirazilo), 1H-pirazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, 6,7-dihidro-5H-[1]pirindinilo y similares. Son “heteroarilos” especiales el piridinilo y el pirazinilo, así como el oxazolilo y el 1H-pirazolilo. Son “heteroarilos” específicos el piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo, así como el 1H-pirazol-3-ilo y el oxazol-4-ilo.

El término “alcoxi C₁₋₆”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto -O-alquilo C₁₋₆ que puede ser lineal o ramificado, tener una ramificación única o múltiple, en el que el resto alquilo Consta en general de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi (OMe, MeO), etoxi (OEt), propoxi, isopropoxi (i-propoxi), n-butoxi, i-butoxi (iso-butoxi), 2-butoxi (sec-butoxi), t-butoxi (tert-butoxi), isopentiloxi (i-pentiloxi) y similares. Son grupos “alcoxi C₁₋₆” particulares los que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Es específico el metoxi.

El término “halogeno-alcoxi C_{1-6} ”, solo o en combinación con otros grupos, indica un alcoxi C_{1-6} ya definido previamente, que está sustituido por uno o múltiples halógenos, en particular por flúor. Son “halogeno-alcoxi C_{1-6} ” particulares los fluor-alcoxi C_{1-6} . Es específico el trifluormetoxi.

El término “(alquinil C_{2-6})-alcoxi C_{1-6} ”, solo o en combinación con otros grupos, indica un “alcoxi C_{1-6} ” ya definido antes, que está sustituido por uno o varios grupos “alquinilo C_{2-6} ” aquí definido, en especial por 1 grupo alquinilo C_{2-6} .

El término “alquinilo C_{2-6} ”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo monovalente saturado, lineal o ramificado, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, en particular de 2 a 4 átomos de carbono, y contiene uno, dos o tres triples enlaces. Los ejemplos de alquinilo C_{2-6} incluyen al etinilo, propinilo y n-butinilo.

El término “arilo” indica un sistema de anillo mono- o bicíclico carbocíclico aromático monovalente, que tiene de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de restos arilo incluyen al fenilo y naftilo. Un “arilo” específico es el fenilo.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a aquellas sales que son idóneas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos o de animales. Los ejemplos de sales idóneas formadas por reacción con ácidos inorgánicos y orgánicos son, pero no se limitan a ellos: las sales del ácido acético, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido trifluoracético y similares. En particular las sales del ácido fórmico, ácido trifluoracético y ácido clorhídrico. Son particulares las sales del ácido clorhídrico, ácido trifluoracético y ácido fumárico.

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

El término “composición farmacéutica” abarca a un producto que contiene los ingredientes especificados en cantidades o proporciones predeterminadas, así

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

El término “inhibidor” indica un compuesto que compite con, reduce o previene la unión de un ligando particular con un receptor particular o que reduce o impide la inhibición de la función de una proteína particular.

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

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” indica una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado patológico, es suficiente para conseguir el tratamiento de dicho estado patológico. La “cantidad terapéuticamente eficaz” puede variar en función del compuesto, del estado patológico a tratar, de la severidad de la enfermedad tratada, de la edad y del estado

general de salud del sujeto, de la vía y forma de administración, del criterio del facultativo que atiende al enfermo o del veterinario y de otros factores.

El término “aquí definido” o “aquí descrito” referido a una variable incorpora por referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones preferida, más preferida y específicamente preferida, si las hubiera.

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

El término “grupo protector” indica un grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo de un compuesto multifuncional, de manera que la reacción química puede llevarse a cabo selectivamente en otro sitio reactivo no protegido, en el sentido asociado de modo convencional con este término en química sintética. Los grupos protectores pueden eliminarse en el momento oportuno (posterior). Los ejemplos de grupos protectores son los grupos protectores del grupo amino, los grupos protectores del carboxi o los grupos protectores del hidroxilo. El término “grupo protector del grupo amino” (también llamado P¹) indica los grupos que pueden proteger a un grupo amino y/o incluyen al bencilo, benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo (BOC) y trifluoracetilo. Otros ejemplos de estos grupos protectores se encontrarán p.ej. en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, 2^a ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 1991, capítulo 7; E. Haslam, “Protective Groups in Organic Chemistry”, J.G.W. McOmie, coord., Plenum Press, Nueva York, NY, 1973, capítulo 5, y T.W. Greene, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley y Sons, Nueva York, NY, 1981. El término “grupo amino protegido” indica un grupo amino

sustituido por un grupo protector de amino. Los grupos especiales protectores de amino son el tert-butoxicarbonilo y el dimetoxitritilo.

El término “grupo saliente” indica un grupo que tiene el significado convencional asociado con este término en química orgánica sintética, es decir, un átomo o un grupo desplazable en las condiciones de reacción de sustitución. Los ejemplos de grupos salientes incluyen a los halógenos, en particular el bromo, alcano- o arilenosulfonilo, por ejemplo el metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo y tienilo, dihalofosfinoilo, bencilo opcionalmente sustituido, isopropilo y acilo.

El término “aromático” indica la idea convencional de carácter aromático definida en la bibliografía técnica, en especial en el Compendio de Terminología Química de la IUPAC, 2ª edición. A.D. McNaught & A. Wilkinson (coord.), Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

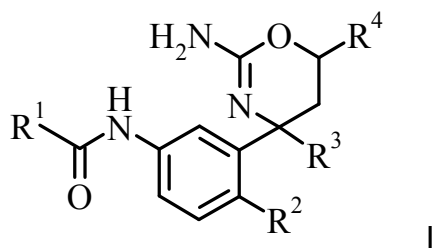
El término “excipiente farmacéuticamente aceptable” indica cualquier ingrediente que no tiene actividad terapéutica y que no es tóxico, por ejemplo los desintegrantes, aglutinantes, cargas de relleno, disolventes, tampones, agentes tónicos, estabilizantes, antioxidantes, tensioactivos o lubricantes, que se emplean para formular productos farmacéuticos.

Si en una estructura química existe un carbono quiral, entonces se da por supuesto que todos los estereoisómeros asociados a dicho carbono quiral están comprendidos dentro de la estructura.

La invención proporciona también composiciones farmacéuticas, métodos de uso y métodos de obtención de los compuestos mencionados previamente.

Pueden combinarse entre sí las formas de ejecución individuales.

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



en la que:

R¹ se elige entre el grupo formado por:

- i) arilo,
- ii) arilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, halógeno, halogeno-alcoxi C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (alquinil C₂₋₆)-alcoxi C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ y alquilo C₁₋₆,
- iii) heteroarilo y
- iv) heteroarilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, halógeno, halogeno-alcoxi C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (alquinil C₂₋₆)-alcoxi C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ y alquilo C₁₋₆;

R² se elige entre el grupo formado por:

- i) hidrógeno,
- ii) alquilo C₁₋₆ y
- iii) halógeno;

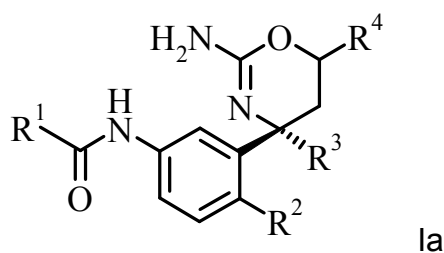
R³ se elige entre el grupo formado por:

- i) alquilo C₁₋₆ y
- ii) halogeno-alquilo C₁₋₆,

R⁴ es halogeno-alquilo C₁₋₆;

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula Ia,



en la que:

R¹ se elige entre el grupo formado por:

- i) arilo,
- ii) arilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, halógeno, halogeno-alcoxi C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, al-

coxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (alquinil C₂₋₆)-alcoxi C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ y alquilo C₁₋₆,

iii) heteroarilo y

iv) heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, halógeno, halogeno-alcoxi C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (alquinil C₂₋₆)-alcoxi C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ y alquilo C₁₋₆;

R² se elige entre el grupo formado por:

i) hidrógeno,

ii) alquilo C₁₋₆ y

iii) halógeno;

R³ se elige entre el grupo formado por:

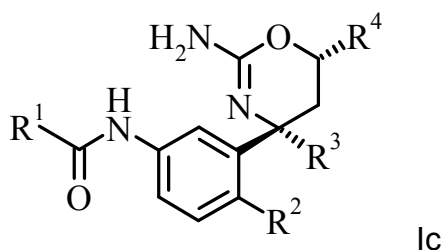
i) alquilo C₁₋₆ y

ii) halogeno-alquilo C₁₋₆,

R⁴ es halogeno-alquilo C₁₋₆;

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula Ic,



en la que:

R¹ se elige entre el grupo formado por:

i) arilo,

ii) arilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, halógeno, halogeno-alcoxi C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (alquinil C₂₋₆)-alcoxi C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ y alquilo C₁₋₆,

iii) heteroarilo y

iv) heteroarilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, halógeno, halogeno-alcoxi C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (alquinil C₂₋₆)-alcoxi C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ y alquilo C₁₋₆;

R² se elige entre el grupo formado por:

- i) hidrógeno,
- ii) alquilo C₁₋₆ y
- iii) halógeno;

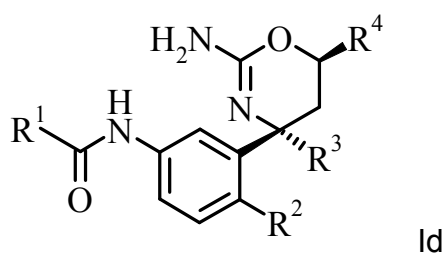
R³ se elige entre el grupo formado por:

- i) alquilo C₁₋₆ y
- ii) halogeno-alquilo C₁₋₆,

R⁴ es halogeno-alquilo C₁₋₆;

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula Id,



en la que:

R¹ se elige entre el grupo formado por:

- i) arilo,
- ii) arilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, halógeno, halogeno-alcoxi C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (alquinil C₂₋₆)-alcoxi C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ y alquilo C₁₋₆,
- iii) heteroarilo y
- iv) heteroarilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, halógeno, halogeno-alcoxi C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (alquinil C₂₋₆)-alcoxi C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ y alquilo C₁₋₆;

R^2 se elige entre el grupo formado por:

- i) hidrógeno,
- ii) alquilo C_{1-6} y
- iii) halógeno;

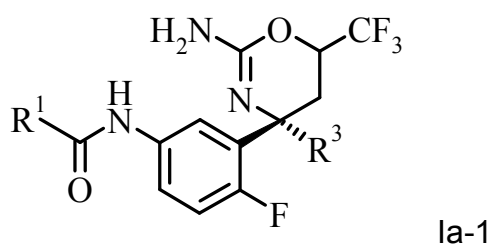
R^3 se elige entre el grupo formado por:

- i) alquilo C_{1-6} y
- ii) halogeno-alquilo C_{1-6} ,

R^4 es halogeno-alquilo C_{1-6} ;

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula Ia-1,



en la que:

R^1 se elige entre el grupo formado por:

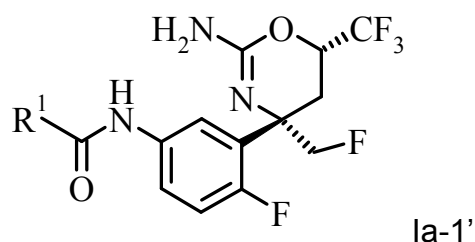
- i) arilo,
- ii) arilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo C_{1-6} , halógeno, halogeno-alcoxi C_{1-6} , halogeno-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , (alquinil C_{2-6})-alcoxi C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} y alquilo C_{1-6} ,
- iii) heteroarilo y
- iv) heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo C_{1-6} , halógeno, halogeno-alcoxi C_{1-6} , halogeno-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , (alquinil C_{2-6})-alcoxi C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} y alquilo C_{1-6} ;

R^3 se elige entre el grupo formado por:

- i) alquilo C_{1-6} y
- ii) halogeno-alquilo C_{1-6} ,

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula Ia-1',



en la que:

R¹ es heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano y halógeno,

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R² es halógeno.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R² es F.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R² es hidrógeno.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R² es alquilo C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R² es metilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R³ es halogeno-alquilo C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R³ es fluor-alquilo C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R³ es fluormetilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R³ es alquilo C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R³ es metilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R^4 es fluor-alquilo C_{1-6} .

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R^4 es trifluormetilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R^1 es heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo C_{1-6} , halógeno, halogeno-alcoxi C_{1-6} , halogeno-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , (alquinil C_{2-6})-alcoxi C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} y alquilo C_{1-6} .

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R^1 es heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, halógeno, halogeno-alcoxi C_{1-6} , halogeno-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , (alquinil C_{2-6})-alcoxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6} .

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R^1 es heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, halógeno, halogeno-alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} .

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R^1 es piridinilo o pirazinilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, halógeno, halogeno-alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} .

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R^1 es piridinilo sustituido por ciano.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R^1 es piridinilo sustituido por halógeno.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R^1 es piridinilo sustituido por halogeno-alcoxi C_{1-6} .

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R^1 es piridinilo sustituido por alcoxi C_{1-6} .

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R^1 es piridinilo sustituido por ciano y alquilo C_{1-6} .

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R^1 es piridinilo sustituido por ciano y halógeno.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es piridinilo sustituido por halogeno-alquilo C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es piridinilo sustituido por alquilo C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es pirazinilo sustituido por alquilo C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es pirazinilo sustituido por halogeno-alcoxi C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es pirazinilo sustituido por halogeno-alquilo C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es pirazinilo sustituido por alcoxi C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es pirazinilo sustituido por (alquinil C₂₋₆)-alcoxi C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es oxazolilo sustituido por halogeno-alquilo C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es pirazolilo sustituido por halogeno-alquilo C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-ilo, 2-(fluormetil)oxazol-4-ilo, 3,5-dicloro-piridin-2-ilo, 3-cloro-5-cianopiridin-2-ilo, 3-metilpirazin-2-ilo, 4-cloro-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-ilo, 5-(2,2,2-trifluoretoxi)pirazin-2-ilo, 5-(2,2-difluoretoxi)pirazin-2-ilo, 5-(but-2-iniloxi)pirazin-2-ilo, 5-(difluormetoxi)-pirazin-2-ilo, 5-(difluormetil)pirazin-2-ilo, 5-(fluor-metoxi)pirazin-2-ilo, 5-(fluormetil)pirazin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-ciano-3-metil-piridin-2-ilo, 5-ciano-piridin-2-ilo, 5-difluormetoxi-pirazin-2-ilo, 5-difluor-metoxi-piridin-2-ilo, 5-difluormetil-piridin-2-ilo, 5-fluor-metoxi-piridin-2-ilo, 5-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-metoxi-piridin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 5-trifluoretoxi-piridin-2-ilo, 5-trifluormetoxi-pirazin-2-ilo o 5-trifluor-metoxi-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 5-ciano-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-(2,2-difluoretoksi)pirazin-2-ilo, 5-(2,2,2-trifluoretoksi)pirazin-2-ilo o 5-metoxipirazin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 2-(fluormetil)-oxazol-4-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 3,5-dicloro-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 3-cloro-5-ciano-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 3-metilpirazin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 4-cloro-1-(di-fluormetil)-1H-pirazol-3-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 5-(but-2-inil-oxi)pirazin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 5-(difluor-metoxi)pirazin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 5-(difluormetil)-pirazin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 5-(fluormetoxi)-pirazin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 5-(fluormetil)-pirazin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 5-ciano-3-metil-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 5-difluormetoxi-pirazin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 5-difluormetoxi-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 5-difluormetil-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 5-fluormetoxi-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 5-metoxi-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 5-metil-pirazin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 5-trifluoretoksi-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 5-trifluormetoxi-pirazin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 5-trifluormetoxi-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 5-ciano-piridin-2-ilo,

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 5-cloro-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 5-(2,2-difluor-etoxi)pirazin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 5-(2,2,2-tri-fluoretoksi)pirazin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, en el que R¹ es 5-metoxipirazin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, elegido entre el grupo formado por:

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cianopicolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cloropicolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cianopicolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-

4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cloropicolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluor-metil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil)-5-(2,2-difluoretoksi)pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2,2-trifluoretoksi)-pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6R)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cianopicolinamida, N-(3-((4S,6R)-2-amino-4-metil-6-(trifluor-metil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cloro-picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluor-metil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3,5-cloropicolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluor-metil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(fluormetoksi)picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil)-5-ciano-3-metilpicolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3-cloro-5-cianopicolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metoxipicolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluormetoksi)picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(trifluormetoksi)-picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluor-metil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(di-fluormetil)picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil)-5-(2,2,2-trifluoretoksi)picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(fluormetil)pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluormetil)pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metil-pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(tri-fluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(but-2-iniloxi)pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(fluormetoksi)pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-

(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluormetoxi)pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-2-(fluormetil)-oxazol-4-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(tri-fluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-4-cloro-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-ciano-3-metil-picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(tri-fluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3-cloro-5-cianopicolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluor-metil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3,5-dicloropicolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metoxipicolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluormetoxi)picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(trifluormetoxi)-picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(tri-fluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluormetil)picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluor-metil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(fluormetoxi)-picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(tri-fluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(fluormetil)-pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(but-2-iniloxi)-pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil)-5-(difluormetoxi)pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2-difluoretoxi)-pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metilpirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-

4-(fluormetil)-6-(tri-fluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(fluormetoxi)pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3-metilpirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluormetil)-pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluormetil)-1H-pirazol-3-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-2-(fluormetil)oxazol-4-carboxamida, N-(3-((4S,6R)-2-amino-4-(difluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cianopicolinamida y N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(difluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cianopicolinamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, elegido entre el grupo formado por:

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cianopicolinamida,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cloropicolinamida,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-ciano-picolinamida,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cloro-picolinamida,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2-difluoretotoxi)-pirazina-2-carboxamida y

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2,2-trifluoretotoxi)-pirazina-2-carboxamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, que es la N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cianopicolinamida.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, que es la N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cloropicolinamida.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, que es la N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cianopicolinamida.

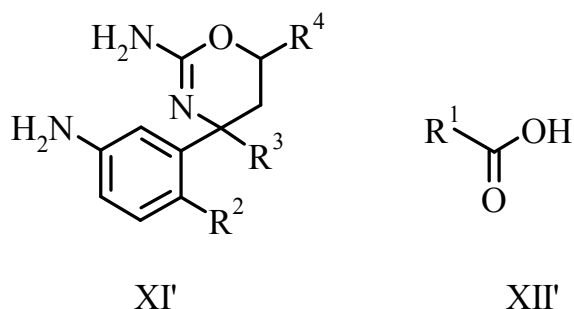
Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, que es la N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cloropicolinamida.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, que es la N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, que es la N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2-difluoretoxi)pirazina-2-carboxamida y

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto aquí descrito, que es la N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)pirazina-2-carboxamida.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un proceso que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XI' con un compuesto de la fórmula XII' para obtener un compuesto de la fórmula I.



en las que R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados aquí definidos.

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

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso de inhibidor de la actividad de la BACE1.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso de sustancia terapéuticamente activa destinada al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracterizados por niveles elevados de β -amiloides y/u oligómeros de β -amiloides y/o placas de β -amiloides y otros depósitos o de la enfermedad de Alzheimer.

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

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

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

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado a inhibir la actividad de la BACE1.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracterizados por niveles elevados de β -amiloides y/u oligómeros de β -amiloides y/o placas de β -amiloides y otros depósitos o de la enfermedad de Alzheimer.

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

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la trombosis arterial, las enfermedades autoinmunes/inflamatorias, el cáncer, por ejemplo el cáncer de mama, las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo el infarto de miocardio y apoplejía, la dermatomiositis, el síndrome de Down, las enfermedades gastrointestinales, el glioblastoma multiforme, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Huntington, la miositis de cuerpos de inclusión (IBM), las reacciones inflamatorias, el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Kostmann, el lupus eritematoso, la miofascitis macrofágica, la artritis juvenil idiopática, la artritis granulomatosa, el melanoma maligno, el mieloma múltiple, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjogren, la ataxia espinocerebelar 1, la ataxia espinocerebelar 7, la enfermedad de Whipple o la enfermedad de Wilson.

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

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso en la inhibición de la actividad de la BACE1.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de

enfermedades y trastornos caracterizados por niveles elevados de β -amiloides y/u oligómeros de β -amiloides y/o placas de β -amiloides y otros depósitos o de la enfermedad de Alzheimer.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la trombosis arterial, las enfermedades autoinmunes/inflamatorias, el cáncer, por ejemplo el cáncer de mama, las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo el infarto de miocardio y apoplejía, la dermatomiositis, el síndrome de Down, las enfermedades gastrointestinales, el glioblastoma multiforme, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Huntington, la miositis de cuerpos de inclusión (IBM), las reacciones inflamatorias, el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Kostmann, el lupus eritematoso, la miofascitis macrofágica, la artritis juvenil idiopática, la artritis granulomatosa, el melanoma maligno, el mieloma múltiple, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjogren, la ataxia espinocerebelar 1, la ataxia espinocerebelar 7, la enfermedad de Whipple o la enfermedad de Wilson.

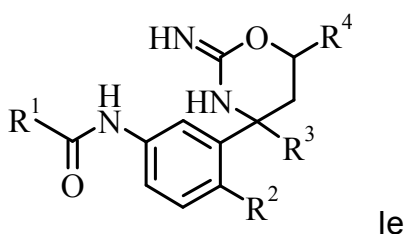
Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un método para el uso en la inhibición de la actividad de la BACE1, en particular para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracterizados por niveles elevados de β -amiloides y/u oligómeros de β -amiloides y/o placas de β -amiloides y otros depósitos o de la enfermedad de Alzheimer, dicho método consiste en administrar un compuesto de la fórmula I aquí descrita a un ser humano o a un animal.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un método para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer, dicho método consiste en administrar un compuesto de la fórmula I aquí descrita a un ser humano o a un animal.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un método para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la trombosis arterial, las enfermedades autoinmunes/inflamatorias, el cáncer, por ejemplo el cáncer de mama, las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo el infarto de miocardio y apoplejía, la dermatomiositis, el síndrome de Down, las enfermedades gastrointestinales, el glioblastoma multiforme, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Huntington, la miositis de cuerpos de inclusión (IBM), las reacciones inflamatorias, el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Kostmann, el lupus eritematoso, la miofascitis macrofágica, la artritis juvenil idiopática, la artritis granulomatosa, el melanoma maligno, el mieloma múltiple, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjogren, la ataxia espinocerebelar 1, la ataxia espinocerebelar 7, la enfermedad de Whipple o la enfermedad de Wilson, dicho método consiste en administrar un compuesto de la fórmula I aquí descrita a un ser humano o a un animal.

La invención incluye además a todos los isómeros ópticos, es decir, los diastereoisómeros, mezclas de diastereómeros, mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o tautómeros y también los solvatos de los compuestos de la fórmula I.

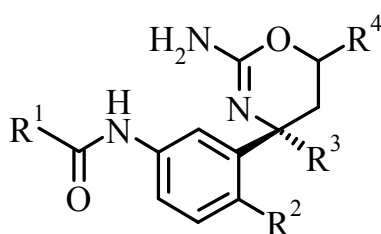
Los expertos en química orgánica reconocerán que los compuestos de la fórmula I pueden existir en la forma tautómera siguiente:



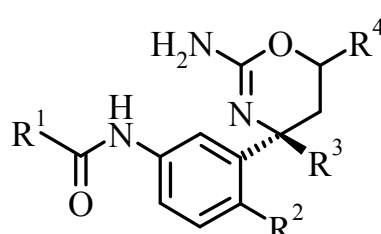
Todas las formas tautómeras están contempladas dentro de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden existir en forma de racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas de diastereómeros y diastereómeros individuales. Los centros asimétricos adicionales podrán estar presentes en función de la naturaleza de los diversos sustituyentes de la molécula. Cada centro asimé-

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



Ia



Ib

En las formas de ejecución, en las que se proporcionan enantiómeros ópticamente puros, el enantiómero ópticamente puro significa que el compuesto contiene > 90 % en peso del isómero deseado, en particular > 95 % en peso del isómero deseado, o más en particular > 99 % en peso del isómero deseado, dichos porcentajes en peso se refieren al peso total del o de los isómero(s) del com-

puesto. Los compuestos quiralmente puros o quiralmente enriquecidos pueden obtenerse por síntesis quiralmente selectiva o por separación de los enantiómeros. La separación de los enantiómeros puede efectuarse en el producto final o como alternativa en un compuesto intermedio apropiado.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a los esquemas siguientes. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse con arreglo a métodos conocidos. Cualquier resto o variable definido previamente continuará teniendo los significados definidos previamente, a menos que se indique otra cosa.

Se hace reaccionar un 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de alquilo con una olefina en presencia de una base del tipo alquilamina, más en particular TEA (triethylamina) o un carbonato alcalino, más en particular NaHCO_3 (hidrogenocarbonato sódico) en un disolvente, por ejemplo alcanos clorados, en particular CH_2Cl_2 (diclorometano) o un éster, en particular AcOEt (acetato de etilo) para obtener el éster II.

El éster II se reduce con un hidruro, en particular NaBH_4 (borhidruro sódico) en un disolvente, por ejemplo un alcohol, en particular el EtOH (etanol) para obtener el alcohol III.

Se hace reaccionar un compuesto nitro con una olefina en presencia de un reactivo activador, p.ej. un isocianato, en particular el isocianato de fenilo, y una cantidad catalíticamente suficiente de una base, en particular una alquil-amina, más en particular la TEA, en un disolvente del tipo benceno o tolueno, en particular benceno, o un éter de alquilo, en particular el éter de dietilo, para obtener el dihidroisoxazol IV, en el que R^3 es alquilo, en particular metilo.

Los dihidroisoxazoles IV, en los que R^3 es halogeno-alquilo, en particular fluormetilo, pueden obtenerse a partir de los alcoholes III por reacción con un agente fluorante, p.ej. el trifluoruro de morfolino-azufre, en un disolvente inerte, por ejemplo un halogenoalcano, con preferencia el diclorometano, a una temperatura entre -78°C y temperatura ambiente.

La arilación del dihidroisoxazol IV con el bromuro de arilo V para generar la isoxazolidina VI se realiza haciendo reaccionar un halogenuro de arilo, en parti-

cular un bromuro de arilo con un reactivo de alquil-litio, en particular n-BuLi, formándose un compuesto aril-litio, que puede hacerse reaccionar con el dihidroisoxazol IV en presencia de una base de Lewis, con preferencia el eterato del trifluoruro de boro, en una mezcla de disolventes formada por un éter, en particular THF (tetrahidrofurano), y tolueno a una temperatura entre -100°C y -20°C, en particular a -78°C.

La resolución de la isoxazolidina racémica VI para obtener la isoxazolidina quiral VII puede realizar por cromatografía de líquidos quiral de alta eficacia (HPLC) empleando una columna Chiralpack AD o Reprosil NR y como eluyente una mezcla de n-heptano y etanol o isopropanol.

El mejor modo de realizar la hidrogenólisis de la isoxazolidina quiral VII para formar el aminoalcohol VIII consiste en una hidrogenólisis de transferencia empleando un catalizador de Pd, en particular Pd sobre carbón y una fuente de hidrógeno, p.ej. una sal de ácido fórmico, en particular el formiato amónico, en un disolvente prótico, por ejemplo un alcohol, en particular el etanol.

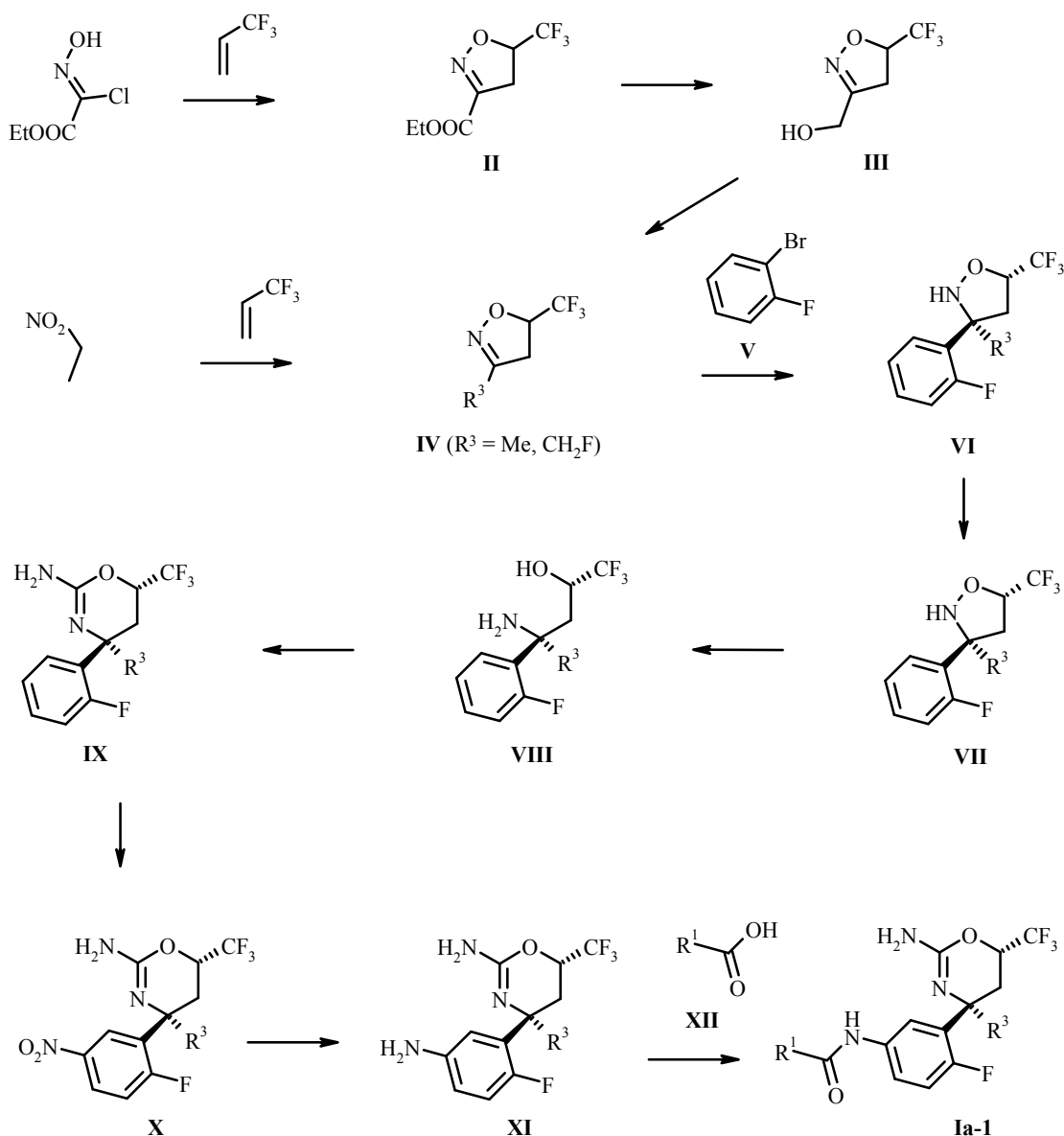
La oxazina IX puede obtenerse por reacción del aminoalcohol VIII con bromuro de cianógeno en un disolvente del tipo alcohol, en particular etanol, a temperatura elevada. Como alternativa, la reacción puede llevarse a cabo en una sucesión de dos pasos, empleando bromuro de cianógeno y un tampón, p.ej. acetato sódico, en presencia de un disolvente, p.ej. CH₃CN, y posterior ciclación del compuesto intermedio en presencia de un ácido inorgánico, en particular ácido clorhídrico, en un disolvente de tipo éter, en particular en 1,4-dioxano.

La nitración de la oxazina (IX) para formar la nitro-oxazina X se realiza con arreglo a procedimientos estándar, que implican la utilización de ácido sulfúrico puro y ácido nítrico fumante, sin disolventes.

La reducción del grupo nitro del compuesto intermedio X para formar la anilina XI puede realizarse por hidrogenación empleando un catalizador, por ejemplo Pd sobre carbón, en disolventes próticos, por ejemplo alcoholes, en particular etanol o metanol.

La condensación amídica selectiva de la anilina XI y un ácido carboxílico XII para formar la amida I puede efectuarse con el cloruro de 4-(4,6-

dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM) hidratado como agente de condensación en un disolvente del tipo alcohol, en particular metanol.



Esquema 1: síntesis de compuestos de la fórmula Ia-1

Los compuestos de la fórmula Ia'-1 pueden obtenerse con arreglo al siguiente esquema 2.

Las sulfinil-iminas de la fórmula general XIV pueden obtenerse de modo similar al descrito por T.P. Tang & J.A. Ellman, J. Org. Chem. **64**, 12, 1999, por condensación de una aril-cetona XIII y una sulfinamida, p.ej. una alquil-sulfinamida, con más preferencia la (R)-tert-butil-sulfinamida o la (S)-tert-butil-sulfinamida, en presencia de un ácido de Lewis, p.ej. un alcóxido de titanio (IV), con mayor preferencia el etóxido de titanio (IV), en un disolvente de tipo éter, p.ej. el éter de dietilo o con mayor preferencia el tetrahidrofurano.

La conversión de la sulfinil-imina XIV en el éster de sulfinamida XV se realiza de modo estereoselectivo con el grupo director quiral, del modo descrito por Tang & Ellman. La sulfinil-imina XIV puede someterse a una reacción de Reformatsky con un enolato de cinc, que se genera a partir de un acetato de alquilo sustituido por halógeno, p.ej. en particular el bromoacetato de etilo, y cinc en polvo activado, a temperatura ambiente o a temperatura elevada, en especial entre 23°C y 60°C, en un disolvente de tipo éter, p.ej. el éter de dietilo o con mayor preferencia el tetrahidrofurano, en presencia de una sal de cobre (I), con preferencia del cloruro de cobre (I).

Los aldehídos de la fórmula XVI pueden obtenerse por reducción del éster de etilo de la fórmula XV con un hidruro alcalino, p.ej. hidruro de litio y aluminio, en presencia de dietilamina o dihidrobis(2-metoxietoxi)aluminato sódico (Red-Al), con preferencia con el hidruro de diisobutilaluminio (DIBALH), en un disolvente inerte de tipo éter, p.ej. éter de dietilo o más en particular tetrahidrofurano, o en un disolvente clorado, por ejemplo diclorometano, a una temperatura entre -78°C y temperatura ambiente.

Los alcoholes de la fórmula XVII pueden obtenerse por reacción de los aldehídos de la fórmula XVI con un reactivo trifluormetilante, con preferencia el trifluormetiltrimetilsilano (reactivo de Ruppert-Prakash), en presencia del fluoruro de tetrabutylamonio, en un disolvente de tipo éter, p.ej. éter de dietilo o más en particular tetrahidrofurano, a una temperatura entre -10°C y temperatura ambiente.

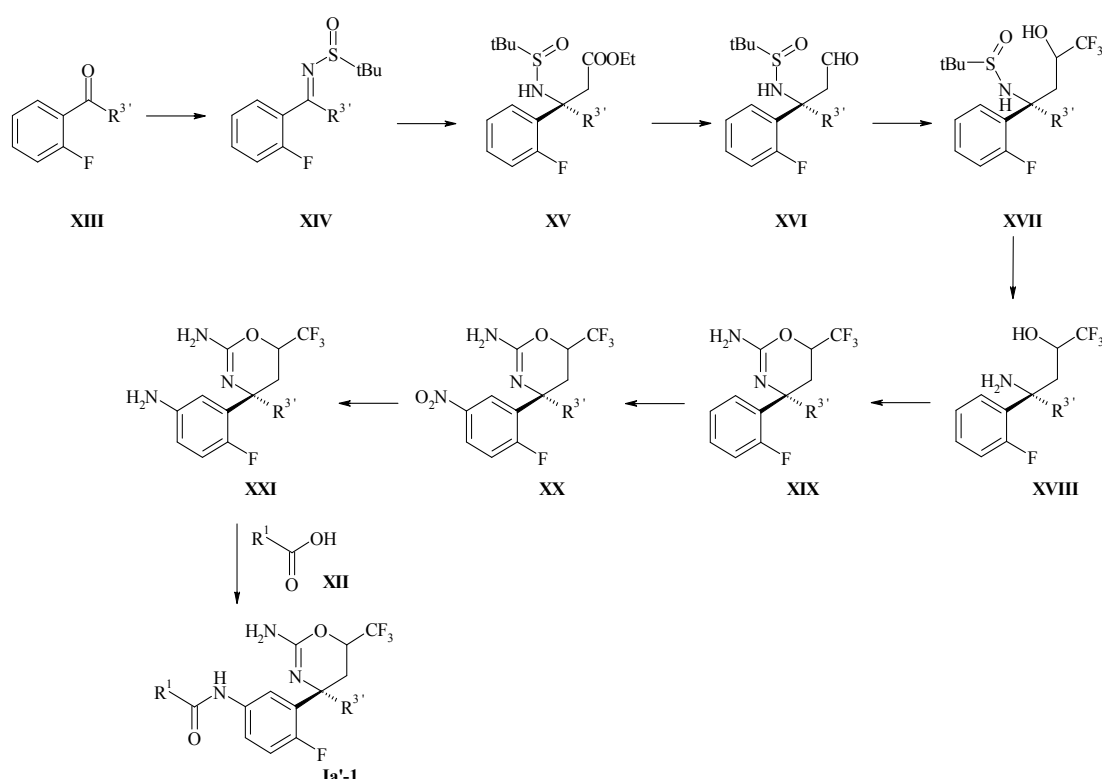
La hidrólisis del grupo director quiral del sulfinamida-alcohol de la fórmula XVII para generar el aminoalcohol de la fórmula XVIII puede realizarse en un ácido inorgánico, p.ej. ácido sulfúrico o en particular ácido clorhídrico, en un disolvente de tipo éter, p.ej. éter de dietilo, tetrahidrofurano o más en particular el 1,4-dioxano.

La aminooxazina de la fórmula XIX puede obtenerse por reacción de un aminoalcohol de la fórmula XVIII con bromuro de cianógeno, en un disolvente de tipo alcohol, en particular en etanol.

El derivado nitro de la fórmula XX puede obtenerse por nitración de la oxazina XIX con arreglo a un procedimiento estándar, que implica el uso de ácido sulfúrico puro y ácido nítrico fumante, sin disolventes.

La reducción del grupo nitro de los compuestos de la fórmula XX para formar las anilinas de la fórmula XXI puede efectuarse por hidrogenación empleando un catalizador, por ejemplo paladio sobre carbón, en disolventes próticos, por ejemplo alcoholes, en particular en etanol o metanol.

La reacción selectiva de las anilinas de la fórmula XXI con ácidos carboxílicos de la fórmula XII para formar las amidas de la fórmula Ia'-1 puede efectuarse con cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidratado (DMTMM) como agente de condensación, en un disolvente de tipo metanol, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente. Como alternativa, puede utilizarse como agente de condensación el 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinano ($T_3P^{\text{®}}$), en un disolvente inerte, p.ej. acetato de etilo, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.



Esquema 2: síntesis de compuestos de la fórmula Ia'-1 (en la que R^{3'} = CH₃, CH₂F, CHF₂)

Las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables con ácidos pueden obtenerse por métodos estándar, que los expertos ya conocen, p.ej. disolviendo el compuesto de la fórmula I en un disolvente adecuado, p.ej. dioxano o tetrahidrofurano y añadiendo una cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos pueden aislarse normalmente por filtración o por cromatografía. La conversión de un compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable con una base puede realizarse por tratamiento de dicho compuesto con una base de este tipo. Un método posible para formar una sal de este tipo consiste p.ej. en la adición de 1/n equivalentes de una sal básica, p.ej. $M(OH)_n$, en la que M = metal o catión amonio y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente apropiado (p.ej. etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y eliminar el disolvente por evaporación o liofilización. Las sales especiales son el clorhidrato, el formiato y el trifluoracetato. Es específico el clorhidrato.

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

Se podrá apreciar que los compuestos de la fórmula general I de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para obtener derivados que son capaces de regenerar "in vivo" al compuesto original.

Ensayos farmacológicos

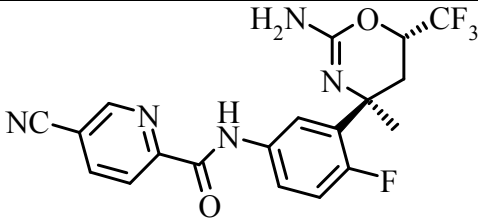
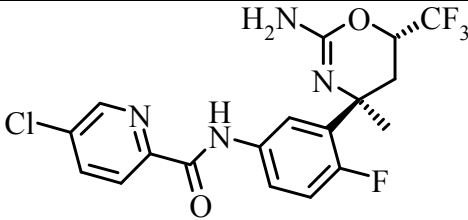
Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención llevan asociada la inhibición de la actividad de la BACE1. Se investigan estos compuestos mediante el ensayo que se describe a continuación.

Ensayo celular de reducción de la A β

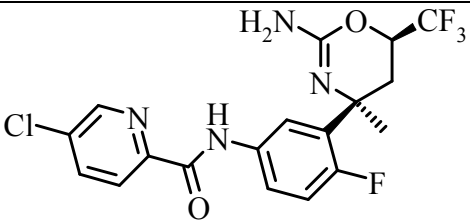
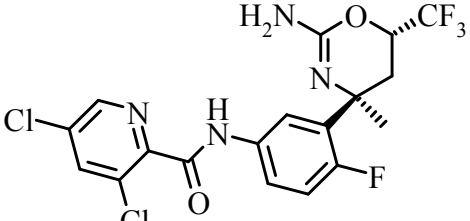
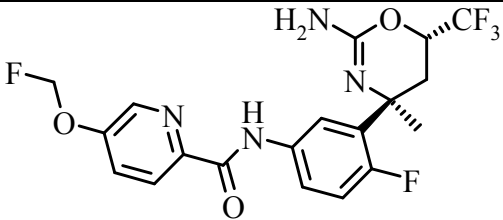
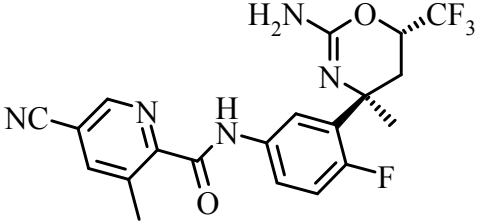
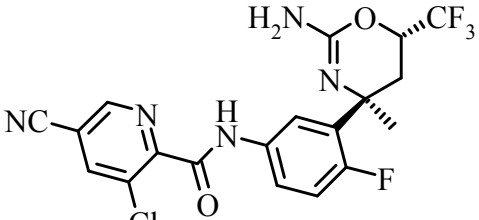
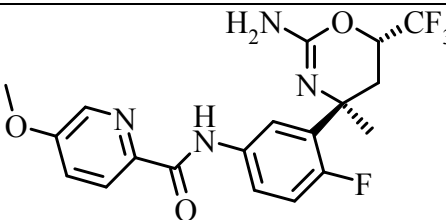
Puede aplicarse el ensayo llamado Abeta 40 AlphaLISA. En placas de microvaloración de 96 hoyos se siembran las células HEK293 APP en un medio de

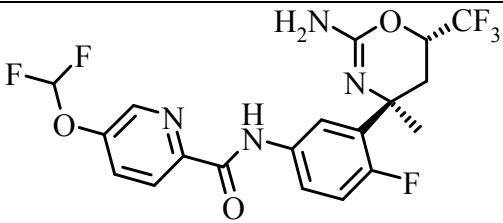
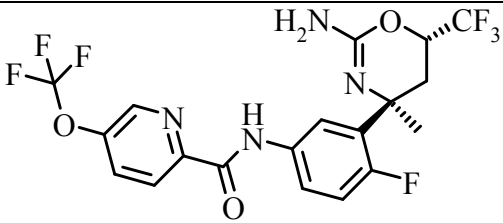
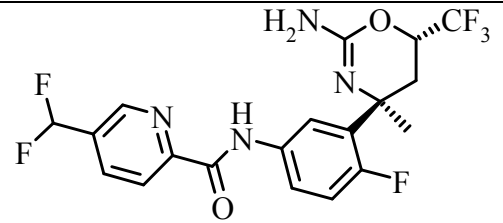
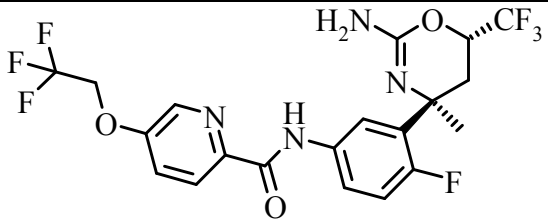
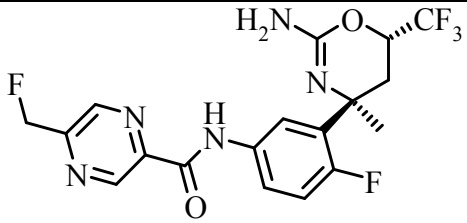
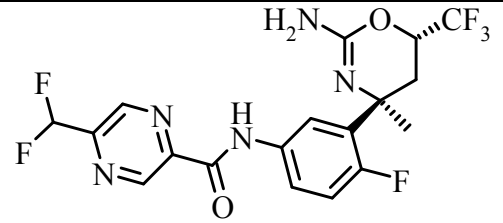
cultivo celular (Iscove's, más 10% (v/v) de suero fetal bovino, penicilina/estreptomicina) hasta una confluencia de aprox. el 80% y se les añaden los compuestos en una concentración 3x en 1/3 de volumen del medio de cultivo (se mantiene la concentración final de DMSO en 1 % v/v). Después de una incubación de 18-20 h a 37°C y 5% de CO₂ en un incubador humidificado, se recogen los líquidos sobrenadantes del cultivo para determinar las concentraciones de Aβ 40 empleando un kit llamado Perkin-Elmer Human Amyloid beta 1-40 (high specificity) (nº de cat. AL275C).

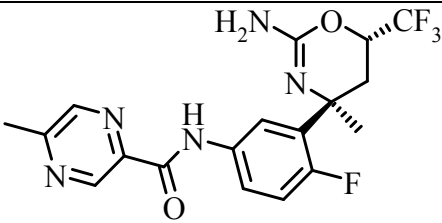
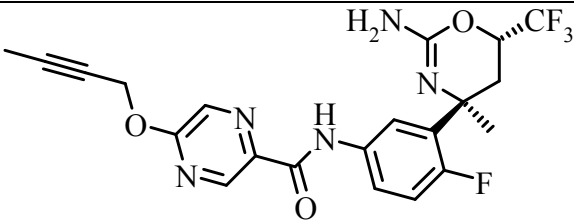
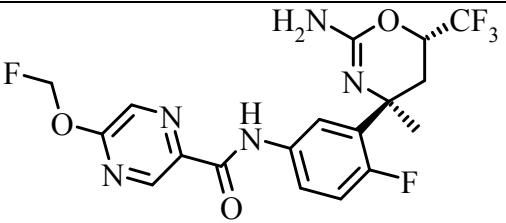
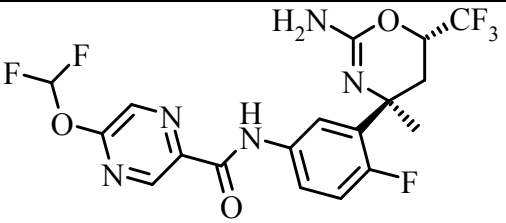
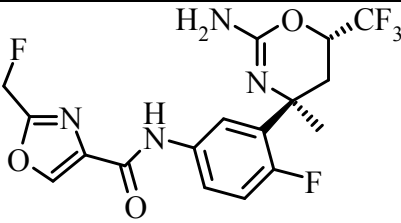
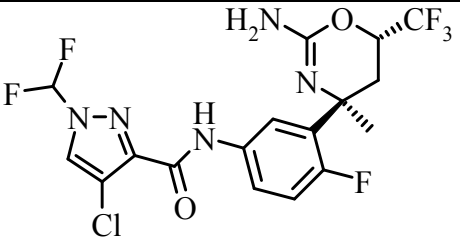
En una placa de tipo Perkin-Elmer White Optiplate-384 (nº de cat. 6007290) se mezclan 2 µl de líquidos sobrenadantes de cultivo con 2 µl de esferillas de 10X AlphaLISA Anti-hAβAcceptor + anticuerpo Anti-Aβ biotinilado 1-40 Mix (50 µg/ml / 5 nM). Después de la incubación a temperatura ambiente durante 1 hora se añaden 16 µl de una preparación 1,25 X de esferillas de dador de estreptavidina (SA) (25 µg/ml) y se incuban durante 30 minutos en la oscuridad. Se registra la emisión a 615 nm en un lector llamado EnVision-Alpha Reader. Se calculan los niveles de Aβ 40 en los líquidos sobrenadantes de los cultivos en forma de porcentajes de la señal máxima (células tratadas con 1% de DMSO sin inhibidor). Los valores IC₅₀ se calculan empleando el programa informático Excel XLfit.

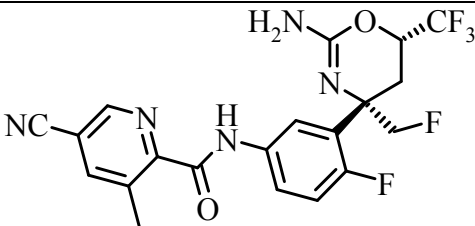
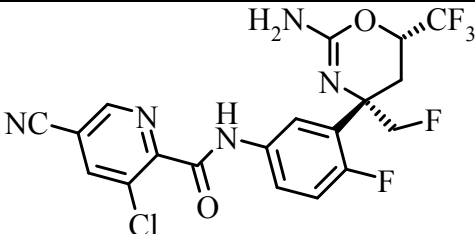
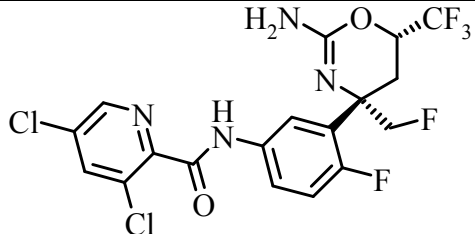
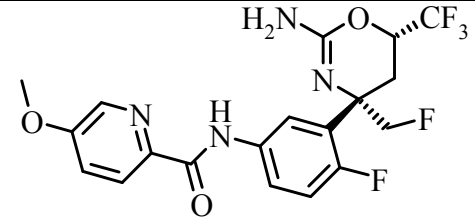
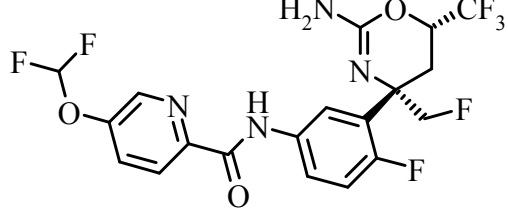
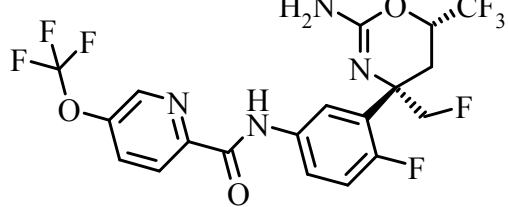
ej.	estructura	Aβ40 act. cel. BACE1 IC ₅₀ [nM]
1		2
2		5

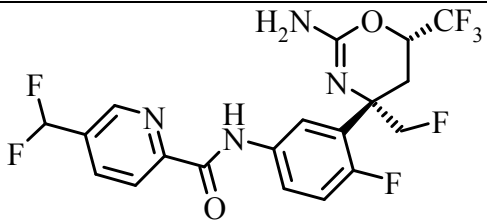
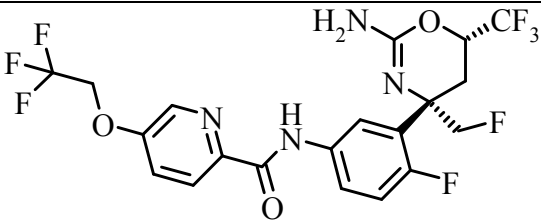
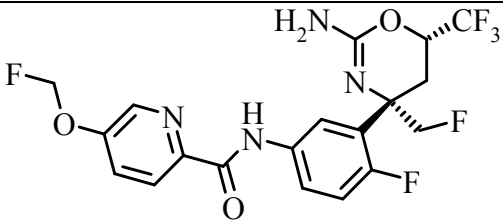
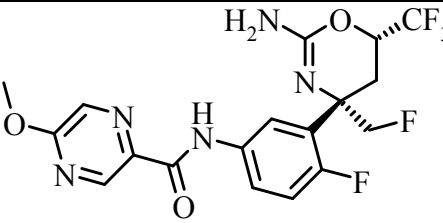
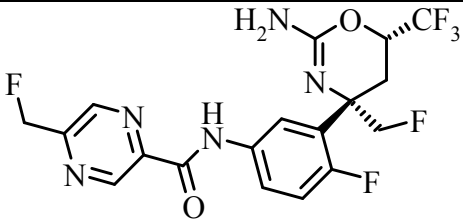
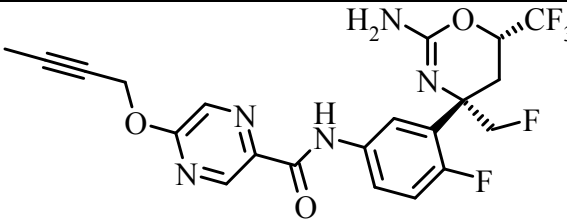
ej.	estructura	Aβ40 act. cel. BACE1 IC ₅₀ [nM]
3		13
4		22
5		5
6		24
7		15
8		230

ej.	estructura	Aβ40 act. cel. BACE1 IC ₅₀ [nM]
9		710
10		6
11		4
12		3
13		13
14		2

ej.	estructura	Aβ40 act. cel. BACE1 IC ₅₀ [nM]
15		1
16		1
17		2
18		8
19		6
20		5

ej.	estructura	Aβ40 act. cel. BACE1 IC ₅₀ [nM]
21		59
22		0,2
23		1
24		3
25		0,8
26		1

ej.	estructura	Aβ40 act. cel. BACE1 IC ₅₀ [nM]
27		2
28		11
29		15
30		11
31		7
32		7

ej.	estructura	Aβ40 act. cel. BACE1 IC ₅₀ [nM]
33		10
34		71
35		19
36		31
37		53
38		0,6

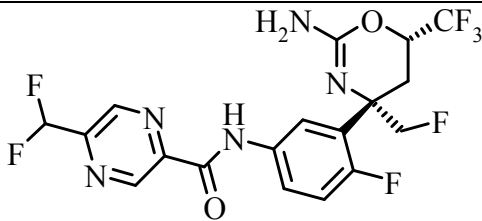
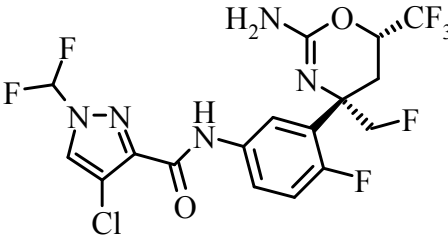
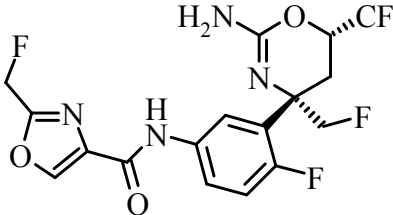
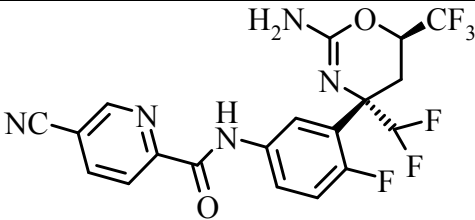
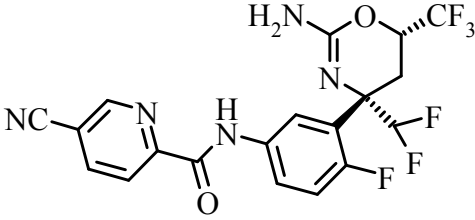
ej.	estructura	Aβ40 act. cel. BACE1 IC ₅₀ [nM]
45		39
46		3
47		1
48		520
49		82

Tabla 1: valores IC₅₀ de compuestos de ejemplos seleccionados

Datos biológicos

Ensayos de la P-gp (glicoproteína P)

Líneas celulares empleadas para los ensayos de transporte

La línea celular LLC-PK1 (ATCC nº CL-101) es una línea celular epitelial de riñón porcino. Las líneas celulares transfectadas con MDR1 (human multidrug

resistance protein 1) las facilita el Dr. A. Schinkel, The Netherlands Cancer Institute (Amsterdam, Holanda). Todas las líneas celulares se cultivan sobre insertos permeables (Costar, superficie 0,33 cm², tamaño de poro 3,0 µm) a razón de 4,5*10⁵ células/cm². Las mediciones de transporte se realizan el 4º día después de la siembra. La estanqueidad de la monocapa celular se controla mediante la permeabilidad al marcador extracelular Lucifer yellow (10 µM). Se rechazan los ensayos que presentan una permeabilidad al Lucifer yellow superior al 1 %/h.

Ensayos de transporte “in vitro”

Transporte transcelular bidireccional empleando células LLC-PK1 y L-MDR1 LLC-PK1 que tienen expresión exógena de la MDR1.

Los ensayos se realizan en un sistema TECAN de manipulación automatizada de líquidos. Resumiendo, se quita el medio de todos los compartimentos y se reemplaza el medio del lado receptor por medio de cultivo. Las mediciones de transporte transcelular se inician añadiendo el sustrato junto con el marcador extracelular Lucifer yellow al lado dador. Se añaden los inhibidores a ambos lados (1 µM elacridar). Se realizan los ensayos de transporte no solo en la dirección basolateral a apical y sino también en la apical a basolateral con 3 hoyos en cada caso. Se incuban las placas a 37°C y un 5% de CO₂ en una incubadora Liconic. Se toman muestras del lado dador y del opuesto (aceptor) después de 2 horas de incubación. Se determinan las concentraciones de sustrato en ambos compartimentos por recuento de centelleo (digoxina) o por EM-CL/EM. Se determina la cantidad del marcador extracelular (Lucifer yellow) empleando un lector de tipo Spectrafluor plus a 430/535 nm (excitación/emisión). En cada ensayo se emplean 3 insertos diferentes para condición y se calcula el promedio.

Análisis de los datos

Transporte transcelular bidireccional empleando células LLC-PK1 y L-MDR1

Para evaluar los datos de transporte transcelular, se aplica la ecuación siguiente:

$$P_{app} = \frac{1}{A * C_0} * \frac{dQ}{dt}$$

en la que P_{app} , A , C_0 y dQ/dt significan la permeabilidad aparente, el área de la superficie del filtro, la concentración inicial y la cantidad transportada por unidad de tiempo, respectivamente. Los valores P_{app} se calculan sobre la base de un punto temporal individual (2 h).

Las relaciones de eflujo de transporte (ER) se calculan con la ecuación siguiente:

$$ER = \frac{P_{app}^{BA}}{P_{app}^{AB}}$$

en la que P_{app}^{BA} es el valor de permeabilidad en la dirección basolateral a apical y P_{app}^{AB} es el valor de permeabilidad en la dirección apical a basolateral. Los valores P_{app} no se han corregido para el flujo del marcador extracelular Lucifer yellow, que puede utilizarse para evaluar la calidad de las monocapas celulares.

Detección de conjugados de glutatona (GSH)

Las condiciones de ensayo para la detección de los conjugados de glutatona se basan en el procedimiento descrito por C.M. Dieckhaus y col. en Chem. Res. Toxicol. 18, 630-63, 2005.

Medición de la hERG actual

La medición de la hERG actual se realiza en un sistema de abrazadera parche automatizado, con arreglo al procedimiento descrito por R.E. Martin y col. en Bioorg. Med. Chem. Lett. 19, 6106-6113, 2009.

Ensayos “in vivo”. Inhibición de la A β 40 en el cerebro de ratones de tipo salvaje.

Se tratan ratones C57Bl/6J hembras con diferentes dosis de los compuestos, 3-4 animales en cada grupo de tratamiento. Se disuelve el compuesto a ensayar en EtOH del 5%, vdel 10% y se administra por vía oral a razón de 10 ml/kg. Pasadas 4 h se sacrifican los animales y se recogen su cerebro y plasma. Se corta el cerebro en mitades y se congela inmediatamente en hielo seco. Se emplea el cerebro para medir la A β 40 y el plasma para determinar la exposición al compuesto. El método para determinar el A β 40 en los lisados del cerebro se realiza con arreglo a un procedimiento conocido (Lanz, T.A.; Schachter, J.B.; Demonstration of a common artifact in immunosorbent assays of brain extracts: Development of a

solid-phase extraction protocol to enable measurement of amyloid-beta from wild-type rodent brain; en J. Neurosci. Methods 157, 71-81, 2006). Se homogeneiza el tejido del cerebro en un tampón DEA al 2% en un aparato Roche MagnaLyser (20", 4000 rpm) y después se centrifugan durante 1 h a 100.000 g. Se reduce la DEA al 0,2% en NaCl 50 mM y se pasa la mitad del lisado de DEA a una placa de extracción de fase sólida de tipo Oasis (Waters, nº de cat. 186000679), que se activa con MeOH y se equilibra en dH₂O (1 ml en cada caso). Después de los lavados con MeOH del 10% y 30% (1 ml en cada caso) se eluyen los péptidos A β en 0,8 ml de NH₄OH al 2% en MeOH del 90%. Se seca el líquido eluido en una corriente de N₂ y se reconstituye la muestra seca en 30 μ l de tampón de ensayo AlphaLISA. Se determina la A β 40 en un ensayo AlphaLISA (Perkin Elmer). En una placa de semiárea blanca de 96 hoyos (Perkin Elmer, nº de cat. 6005561) se mezclan 20 μ l de la muestra reconstituida con 5 μ l de BAP-24 biotinilado (específico del extremo C de A β 40 (Brockhaus, M.; Grunberg, J.; Rohrig, S.; Loetscher, H.; Wittenburg, N.; Baumeister, R.; Jacobsen, H.; Haass, C.; Caspase-mediated cleavage is not required for the activity of presenilins in amyloidogenesis and NOTCH signaling; en: Neuroreport 9, 1481-6, 1998), patrón = 4,4 mg/ml, f.c. 5,5 μ g/ml) y 5 μ l de esferillas de aceptor 252Q6 (anticuerpo 252Q6, Invitrogen AMB0062) que se han conjugado previamente con esferillas del aceptor AlphaLISA (Perkin Elmer nº de cat. 6772002); dilución final 1:500). Se incuba la mezcla a t.amb. durante 1 h en la oscuridad. Después se añaden 20 μ l de esferillas de dador recubiertas con estreptavidina (Perkin Elmer nº de cat. 6760002, dilución final 1:125), se incuba esta mezcla final en la oscuridad a t.amb. durante 30 min más y a continuación se miden las RFU en un lector AlphaScreen Reader (Perkin Elmer Envision 2104).

Ensayos cinéticos de sustrato fluorescente de catepsina D y catepsina E

Principio general de ensayo

Los ensayos de fluorescencia MR121 descritos a continuación se basan en el hecho de que el MR121 forma un complejo de estado base no fluorescente con el triptófano. En solución, esta formación tiene lugar en concentraciones milimolares de triptófano. Este mecanismo puede utilizarse para diseñar un ensayo bioquímico genérico para proteasas. Se marca un péptido sustrato en el extremo

N con triptófano y en el extremo C con el fluoróforo MR121 (en el caso de la catepsina D se emplea el péptido de 10 aminoácido WTSVLMAAPC-MR121; en el caso de la catepsina E, se emplea el MR121-CKLVFFAEDW). Si no hay actividad de proteasa, los sustratos permanecen intactos y la fluorescencia del MR121 se reduce por la concentración “local” elevada de Trp. Si los sustratos se descomponen por acción de las enzimas, entonces se recupera la fluorescencia del MR121.

Procedimiento de ensayo

Los ensayos cinéticos con los sustratos fluorescentes de catepsina D y catepsina E se realiza a temperatura ambiente en placas de microvaloración de 384 hoyos (placas negras de superficie no ligante, de fondo plano transparente, de Corning) con un volumen final de 51 μ l. Se diluyen en serie los compuestos a ensayar en DMSO (15 concentraciones, pasos de dilución 1/3) y se mezcla 1 μ l de los compuestos diluidos durante 10 min con 40 μ l de catepsina D (de hígado humano, Calbiochem) diluida en tampón de ensayo (100 mM acetato sódico, 0,05% de BSA, pH 5,5; concentración final: 200 nM) o con 40 μ l de catepsina E humana recombinante (R&D Systems) diluida en tampón de ensayo (100 mM acetato sódico, 0,05% de BSA, pH 4,5; concentración final: 0,01 nM). Después de añadir 10 μ l del sustrato WTSVLMAAPC-MR121 de catepsina D diluida en tampón de ensayo de catepsina D (concentración final: 300 nM) ó 1 de 10 de sustrato MR121-CKLVFFAEDW de catepsina E diluido en tampón de ensayo de catepsina E (concentración final: 300 nM), se agitan las placas vigorosamente durante 2 minutos. Se hace el seguimiento de la reacción enzimática en una placa: con el instrumento Vision Reader (Perkin Elmer) (longitud de onda de excitación: 630 nm; de emisión: 695 nm) por lo menos durante 30 minutos efectuando una medición cinética para detectar el incremento de la fluorescencia del MR121 durante el tiempo de reacción. Se calcula la pendiente del intervalo lineal de la cinética y se determinan los valores IC_{50} de los compuestos ensayado empleando una ecuación de cuatro parámetros para el ajuste de la curva.

Ensayo de inhibición CYP

Se evalúa la inhibición de citocromos P450 (CYP) 2C9, 2D6 y 3A4 empleando microsomas de hígado humano y realizando reacciones de metabolismo de

sustrato selectivas de CYP. Se efectúan incubaciones de 50 µl que contienen (en el estado final) 0,2 mg/ml de microsomas combinados de hígado humano, 5 µM de sustrato (diclofenac para la CYP2C9 [4'-hidroxilasa], dextrometorfano para la CYP2D6 [O-desmetilasa] o midazolam para la CYP3A4 [1'-hidroxilasa]), 0,25 µl de DMSO que contienen el inhibidor del ensayo y sistema regenerador NADPH. Se valúan por separado concentraciones de inhibidor de 50, 16,7, 5,6, 1,9, 0,6 y 0,2 µM. Los materiales incubados se calienta previamente a 37°C durante 10 minutos y después se inicia con la adición del sistema de regeneración NADPH. Después de 5 minutos (20 minutos en el caso del dextrometorphan) se interrumpen las incubaciones por adición de 50 µl de acetonitrilo frío que contienen 20 ng/ml de 4-OH-diclofenac-13C6, 20 ng/ml de dextrorfano-D3 y 20 ng/ml de 1-OH-midazolam-D4. Se almacenan los materiales incubados interrumpidos a -20°C por lo menos durante 1 hora y después se centrifugan (20.000 x g, 20 minutos). Se retiran los líquidos sobrenadantes y se diluyen 1:1 con agua y después se analizan empleando un sistema inyector de muestras RapidFire y un espectrómetro de masas API4000. Por análisis EM/EM se determinan las áreas de los picos del sustrato, metabolito y patrón de metabolito marcado de modo estable. Las proporciones de las áreas de los picos del metabolito generado por la reacción enzimática y el patrón interno se emplean para los cálculos posteriores. El porcentaje de actividad del control (DMSO) se calcula para cada material incubado y se estiman los valores IC₅₀ por regresión no lineal. Se ensayan el sulfafenazol, quinidina o cetoconazol en cada ensayo de inhibición de CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4, respectivamente, para asegurar la sensibilidad y la reproducibilidad del ensayo (ensayos validados para las actividades del citocromo P450 humano, R.L. Walsky y R.S. Obach, Drug Metabolism and Disposition 32, 647-660, 2004; y S. Fowler y H. Zhang, The AAPS Journal, vol. 10, nº 2, 410-424, 2008).

Resultados

Ej.	P-gp ¹⁾ humana	GSH ²⁾ humana	hERG ³⁾	efecto “in vivo” ⁴⁾	catepsina E IC ₅₀ [µM]	catepsina D IC ₅₀ [µM]	CYP IC ₅₀ [µM]		
							3A4	2D6	2C9
1	1,90	NF	75	95	>200	>200	>50	28	>50
2	1,82	NF	84	93	>200	>200	>50	3,9	>50
3	1,61	NF	39	88	>200	>200	>50	>50	>50
11	2,30	NF	26	87	>200	>200	>50	1,6	>50

22	2,63	NF	-	83	>200	178,69	>50	13,0	33,0
35	1,50	NF	26	74	>200	>200	>50	5,2	33
36	0,71	NF	7	88	>200	>200	>50	16,0	>50
46	1,23	NF	8	61	>200	>200	>50	24,0	>50

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

- 1) relación de eflujo;
- 2) NF = sin formación significativa de aducto “in vitro” con respecto al control;
- 3) inhibición para la concentración 10 µM;
- 4) porcentaje de control para 10 mg/kg por vía oral.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como sustancias terapéuticamente activas, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

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

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

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

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

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

Ejemplo A

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

<u>ingrediente</u>	<u>mg/tableta</u>			
	5	25	100	500
compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
lactosa anhidra DTG	125	105	30	150

Sta-Rx 1500	6	6	6	60
celulosa microcristalina	30	30	30	450
estearato magnésico	1	1	1	1
total	167	167	167	831

Tabla 3: posible composición de tableta

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se secan los gránulos a 50°C.
3. Se pasan los gránulos por un molino apropiado.
4. Se añade el ingrediente 5 y se mezclan durante tres minutos; se comprime en una prensa apropiada.

Ejemplo B-1

Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

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

Tabla 4: posible composición de ingredientes de cápsula

Procedimiento de fabricación

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

Se mezclan en primer lugar el compuesto de la fórmula I, la lactosa y el almidón de maíz en una mezcladora y después en una máquina tritadora. Se traslada de nuevo la mezcla a la mezcladora; se le añade el talco y se mezclan a

fondo. Se envasa la mezcla en una máquina en cápsulas apropiadas, p.ej. en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo B-2

Se fabrican cápsulas de gelatina blanda de la composición siguiente:

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

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

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

Tabla 6: posible composición de cápsulas de gelatina blanda

Procedimiento de fabricación

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

Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

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

total	1300
-------	------

Tabla 7: posible composición de supositorio

Procedimiento de fabricación

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

Ejemplo D

Se fabrican soluciones inyectables de la composición siguiente:

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

Tabla 8: posible composición de solución inyectable

Procedimiento de fabricación

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

Ejemplo E

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

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

estearato magnésico	10
aditivos saborizantes	1
total:	2500

Tabla 9: posible composición de bolsita

Procedimiento de fabricación

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

Parte experimental

Los ejemplos siguientes se facilitan para ilustrar la invención. No deberían considerarse limitadores del alcance de la invención, sino como meramente representativos de la misma.

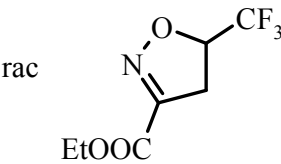
Abreviaturas

AcOEt, acetato de etilo; DCM, diclorometano; DIBAH, hidruro de diisobutiraluminio; EtOH, etanol; i-PrOH, 2-propanol; MeOH, metanol; r.t., t.amb., temperatura ambiente; TBME, éter de tert-butilmetilo; TEA, trietilamina; THF, tetrahidrofurano; T₃P® (2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano)

Generalidades

EM: el espectro de masas (EM) se determina por el método de pulverización iónica positiva o negativa (ion spray positive o negative, ISP o ISN) en un espectrómetro Perkin-Elmer SCIEX API 300 o por el método de impacto electrónico (EI, 70 eV) en una espectrómetro Finnigan MAT SSQ 7000.

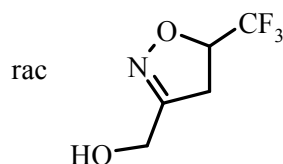
Síntesis del compuesto intermedio éster II



A una suspensión del 3,3,3-trifluorprop-1-eno (aprox. 4,3 g, 45 mmoles) en AcOEt (30 ml) y bicarbonato sódico (6,3 g, 75,0 mmoles) se le añade a -78°C una solución del (Z)-2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (2,81 g, 18,0 mmoles) en AcOEt (6 ml), se deja calentar la suspensión a 22°C y se continúa la agitación

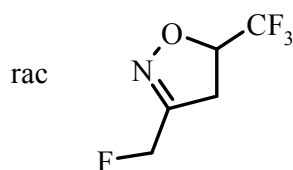
durante 60 h. Se filtra la suspensión, se concentra el líquido filtrado y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando heptano/AcOEt (10:1), obteniéndose el 5-(trifluormetil)-4,5-di-hidroisoxazol-3-carboxilato de etilo (3,2 g) en forma de aceite incoloro. EM: $m/z = 211$ $[M]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio alcohol III



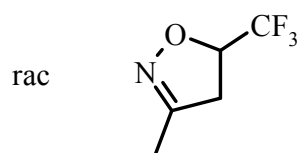
A una solución del 5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 4,74 mmoles) en EtOH (10 ml) se le añade lentamente a 0°C el borhidruro sódico (197 mg, 5,21 mmoles) y se agita la suspensión a 0°C durante 4 h. Se trata la suspensión con una solución acuosa semisaturada de NH₄Cl, se continúa la agitación durante 10 minutos, se extrae la mezcla con éter de dietilo, se secan las fases orgánicas y se concentran (70 mbares/40°C), obteniéndose el (5-(trifluormetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)metanol en bruto (803 mg) en forma de aceite incoloro que se emplea sin más purificación. EM: $m/z = 169$ $[M]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio fluor-dihidroisoxazol IV



A una solución del (5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)metanol en bruto (7,0 g, 41,4 mmoles) en diclorometano (140 ml) se le añade a -78°C el trifluoruro de morfolino-azufre (7,98 g, 45,5 mmoles) y se continúa la agitación a -78°C durante 15 min, a 0°C durante 1 h y a 22°C durante 30 min. Se trata la solución con una solución acuosa fría de NaHCO₃, se seca la fase orgánica, se concentra (70 mbares/40°C) y se destila el residuo de bulbo a bulbo a 100°C/0,8 mbares, obteniéndose el 3-(fluormetil)-5-(trifluor-metil)-4,5-dihidroisoxazol (2,54 g) en forma de líquido amarillo pálido. EM: $m/z = 171$ $[M]^+$.

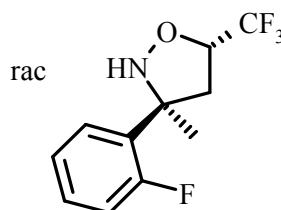
Síntesis del compuesto intermedio dihidroisoxazol IV



A una solución del 3,3,3-trifluorprop-1-eno (aprox. 18 g) en éter de dietilo (120 ml) se le añaden sucesivamente a -78°C el nitroetano (5,74 g, 76,5 mmoles), la TEA (76 mg, 0,75 mmoles) y el isocianato de fenilo (18,2 g, 153 mmoles), se calienta la solución a 22°C y se continúa la agitación durante 60 h. Se filtra la suspensión y se destila el líquido filtrado de bulbo a bulbo a $75^{\circ}\text{C}/1,0$ mbares, obteniéndose el 3-metil-5-(trifluormetil)-4,5-dihidroisoxazol (4,69 g) en forma de líquido amarillo pálido. EM: $m/z = 153$ $[\text{M}]^{+}$.

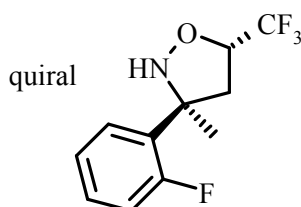
Procedimiento general A: síntesis del compuesto intermedio isoxazolidina VI y VII

A una solución agitada del bromuro de arilo V (8,26 mmoles) en THF (5 ml) y tolueno (15 ml) se le añade a -78°C el n-BuLi (1,6 M en hexano, 4,9 ml) durante 10 min y se continúa la agitación a -78°C durante 1 h. A una solución del dihidroisoxazol IV (3,9 mmoles) en tolueno (35 ml) se le añade a -78°C el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (7,9 mmoles) y a continuación se le añade el reactivo de fenil-litio obtenido antes empleando una cánula aislada durante 10 min y manteniendo la temperatura por debajo de -70°C . Se agita la mezcla a -78°C durante 1 h, se trata con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con AcOEt. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca, se concentra y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice empleando una mezcla de ciclohexano y AcOEt, obteniéndose la isoxazolidina VI pura.

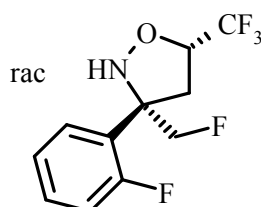


Compuesto intermedio VI-1: partiendo del 3-metil-5-(trifluormetil)-4,5-dihidroisoxazol, se obtiene el producto (3S,5S)-rel-3-(2-fluor-fenil)-3-metil-5-trifluormetil-isoxazolidina en forma de líquido amarillo pálido. EM: $m/z = 250,4$

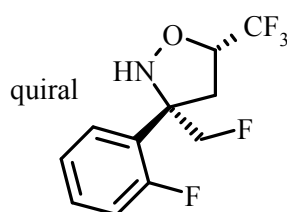
$[M+H]^+$.



Compuesto intermedio VII-1: se resuelve la (3S,5S)-rel-3-(2-fluor-fenil)-3-metil-5-trifluormetil-isoxazolidina en una columna de HPLC quiral (Chiralpack AD) empleando n-heptano/EtOH (95:5), obteniéndose la (3S,5S)-3-(2-fluor-fenil)-3-metil-5-trifluormetil-isoxazolidina deseada como enantiómero eluido más lentamente, de rotación óptica positiva y la (3R,5R)-3-(2-fluor-fenil)-3-metil-5-trifluormetil-isoxazolidina como el enantiómero eluido más rápidamente, de rotación óptica negativa.



Compuesto intermedio VI-2: partiendo del 3-(fluor-metil)-5-(trifluormetil)-4,5-dihidroisoxazol, se obtiene el producto (3S,5S)-rel-3-(fluormetil)-3-(2-fluorfenil)-5-(tri-fluormetil)isoxazolidina en forma de líquido amarillo pálido. EM: $m/z = 268,4$ $[M+H]^+$.

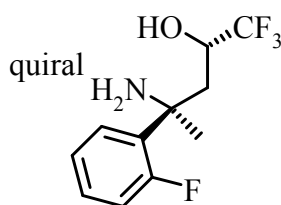


Compuesto intermedio VII-2: se resuelve la (3S,5S)-rel-3-(fluormetil)-3-(2-fluorfenil)-5-(trifluormetil)-isoxazolidina en una columna quiral (Reposil NR) empleando n-heptano/i-PrOH (98:2), obteniéndose la (3S,5S)-3-fluor-metil-3-(2-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazolidina deseada como el enantiómero deseado eluido más lentamente, de rotación óptica positiva y la (3R,5R)-3-fluormetil-3-(2-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazolidina como el enantiómero eluido más rápidamente, de rotación óptica negativa.

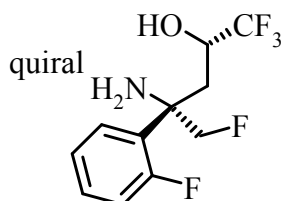
Procedimiento general B: síntesis del compuesto intermedio aminoalcohol

VIII

A una solución de la isoxazolidina VII (6,4 mmoles) en EtOH (40 ml) se le añaden Pd al 10% sobre C (288 mg) y formiato amónico (3,2 g) y se continúa la agitación de la mezcla a 22°C durante 5 h. Se filtra la suspensión, se concentra el líquido filtrado y se reparte el residuo entre AcOEt y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se seca la fase orgánica y se concentra, obteniéndose el aminoalcohol VIII en bruto que se emplea sin más purificación.



Compuesto intermedio VIII-1: partiendo de la (3S,5S)-3-(2-fluor-fenil)-3-metil-5-trifluormetil-isoxazolidina, se obtiene el producto (2S,4S)-4-amino-1,1,1-trifluor-4-(2-fluorfenil)pentan-2-ol en forma de sólido incoloro. EM: m/z = 252,2 [M+H]⁺.

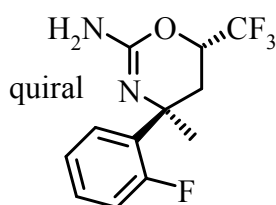


Compuesto intermedio VIII-2: partiendo de la (3S,5S)-3-fluormetil-3-(2-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazolidina se obtiene el producto (2S,4S)-4-amino-1,1,1,5-tetrafluor-4-(2-fluorfenil)pentan-2-ol en forma de sólido incoloro. EM: m/z = 270,4 [M+H]⁺.

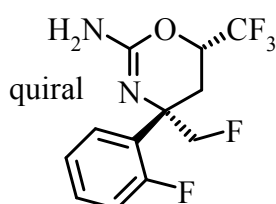
Procedimiento general C: síntesis del compuesto intermedio oxazina IX

A una solución del aminoalcohol VIII (7,3 mmoles) en EtOH (38 ml) se le añade una solución de bromuro de cianógeno (5 M en CH₃CN, 11 mmoles) y se agita la mezcla en un tubo sellado a 85°C durante 15 h. Se concentra la mezcla, se reparte el residuo entre AcOEt y una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, se seca la fase orgánica, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía (Si-NH₂) empleando una mezcla de heptano/AcOEt (de 5:1 a 0:1), obteniéndose la

oxazina IX pura.



Compuesto intermedio IX-1: partiendo del (2S,4S)-4-amino-1,1,1-trifluor-4-(2-fluorfenil)pentan-2-ol, se obtiene el producto (4S,6S)-4-(2-fluorfenil)-4-metil-6-(trifluor-metil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina en forma de aceite incoloro. EM: $m/z = 277,1 [M+H]^+$.

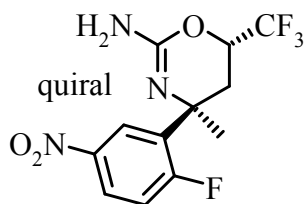


Compuesto intermedio IX-2: partiendo del (2S,4S)-4-amino-1,1,1,5-tetrafluor-4-(2-fluorfenil)pentan-2-ol, se obtiene el producto (4S,6S)-4-(fluormetil)-4-(2-fluorfenil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina en forma de aceite incoloro. EM: $m/z = 295,4 [M+H]^+$.

Procedimiento general D: síntesis del compuesto intermedio nitro-oxazina

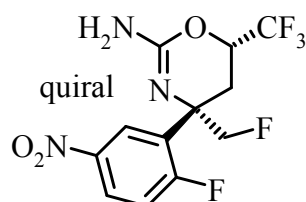
X

Al ácido sulfúrico concentrado (13 ml) se le añade en porciones a 22°C la oxazina IX (3,0 mmoles), se enfría la solución obtenida a 0°C, se trata con HNO₃ fumante rojo (0,19 ml) durante 20 min y se continúa la agitación a 0°C durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante lentamente sobre triturado picado (60 g), se ajusta el pH a 10 empleando NaOH, se extrae la fase acuosa con AcOEt, se seca la fase orgánica, se concentra y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice empleando una mezcla 3:1 de heptano/AcOEt, obteniéndose la nitro-oxazina X pura.



Compuesto intermedio X-1: partiendo de la (4S,6S)-4-(2-fluorfenil)-4-metil-

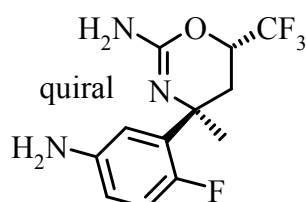
6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina, se obtiene el producto (4S,6S)-4-(2-fluor-5-nitrofenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina en forma de aceite amarillo pálido. EM: $m/z = 322,5 [M+H]^+$.



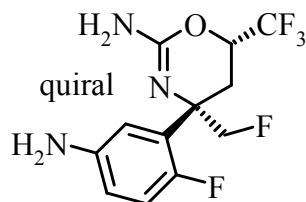
Compuesto intermedio X-2: partiendo de la (4S,6S)-4-(fluormetil)-4-(2-fluorfenil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina se obtiene el producto (4S,6S)-4-(2-fluor-5-nitrofenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina en forma de espuma incolora. EM: $m/z = 340,4 [M+H]^+$.

Procedimiento general E: síntesis del compuesto intermedio anilina XI

Se trata una suspensión de la nitro-oxazina X (2,6 mmoles) en EtOH (40 ml) y TEA (0,2 ml) con Pd al 10% sobre C (80 mg) y se hidrogena la mezcla a presión atmosférica y 22°C durante 2 h. Se filtra la mezcla, se concentra el líquido filtrado y se emplea el residuo que contiene la anilina XI en bruto sin más purificación.



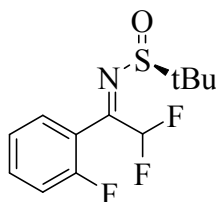
Compuesto intermedio XI-1: partiendo de la (4S,6S)-4-(2-fluor-5-nitrofenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina se obtiene el producto (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluorfenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina en forma de espuma incolora. EM: $m/z = 292,5 [M+H]^+$.



Compuesto intermedio XI-2: partiendo de la (4S,6S)-4-(2-fluor-5-nitrofenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina se obtiene el producto (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluorfenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluor-metil)-5,6-dihidro-

4H-1,3-oxazina-2-amina en forma de sólido incoloro. EM: $m/z = 310,4 [M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio sulfinil-imina XIV-1



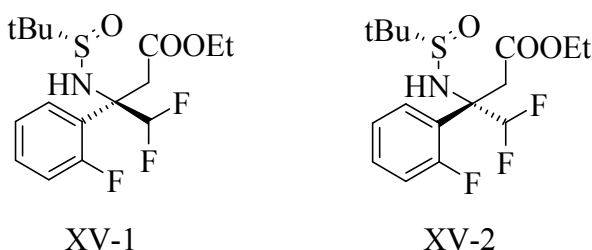
En atmósfera inerte se trata a t.amb. una solución ligeramente amarilla de la 2,2-difluor-1-(2-fluorfenil)etanona (8,0 g, 45,9 mmoles) en THF (280 ml) con la (S)-2-metil-propano-2-sulfinamida (5,68 g, 45,9 mmoles) y a continuación con el etóxido de titanio (IV) (21,0 g, 19,3 ml, 91,9 mmoles). Se calienta a reflujo la solución ligeramente amarilla y se agita durante 2 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se vierte sobre una solución semisaturada de salmuera, se diluye con AcOEt (100 ml) y se agita vigorosamente durante 1 hora. Después de filtrar a través de una fase de Dicalite® y lavar con AcOEt, se separa la fase acuosa y se extrae con AcOEt (2 x 150 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (eluyente: mezcla 10:1 de heptano/AcOEt), obteniéndose la (S,Z)-N-(2,2-difluor-1-(2-fluor-fenil)etilideno)-2-metil-propano-2-sulfinamida (8,27 g, rendimiento = 64,9%) en forma de aceite amarillo. EM: $m/z = 278,0 [M+H]^+$.

Se obtiene la 2,2-difluor-1-(2-fluor-fenil)-etanona del modo siguiente:

En atmósfera inerte, en un matraz seco se trata a t.amb. una suspensión de magnesio (1,26 g, 52,0 mmoles) en THF (100 ml) con cloro-trimetil-silano (11,3 g, 13,3 ml, 104 mmoles). Se enfría la suspensión a 0°C y se le añade por goteo la 2,2,2-trifluor-1-(2-fluorfenil)etanona (4,99 g, 26 mmoles) durante 4 min, con lo cual sube la temperatura interna a 13°C. Una vez finalizada la adición, la temperatura interna ha alcanzado los 20°C. A continuación se enfría la suspensión a 0°C y se agita durante 1 hora. Para la separación por extracción se deja calentar la solución amarilla a t.amb., se decanta y se le añade por goteo ácido clorhídrico (al 37%; 20,5 g, 17,1 ml, 208 mmoles) durante 3 minutos, enfriando con un baño de hielo. Se agita la solución turbia a t.amb. durante 20 min. Se trata la mezcla con salmuer-

ra (200 ml), se separa la fase acuosa y se extrae dos veces con AcOEt. Se lavan las fases orgánicas con una solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secan, se concentran y dejan en reposo a t.amb., obteniéndose la 2,2-difluor-1-(2-fluorfenil)etanona (4,292 g, rendimiento = 94,8 %) en forma de semisólido ligeramente amarillo. EM: $m/z = 174 [M]^+$.

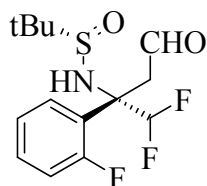
Síntesis del compuesto intermedio éster de sulfonamida XV-1 y XV-2



En atmósfera inerte, en un matraz seco se mezclan el cloruro de cobre (I) (2,74 g, 27,7 mmoles) y polvo de cinc activado (14,5 g, 221 mmoles) y se calientan a 130°C . Después de enfriar a t.amb. se añade THF seco (80 ml) y se calienta la dispersión a reflujo con agitación durante 30 min. Se retira el calentamiento externo y se añade por goteo una solución de 2-bromoacetato de etilo (11,5 g, 7,65 ml, 69,1 mmoles) en THF seco (40 ml), de manera que la temperatura se mantenga en 55°C . Una vez finalizada la adición se continúa la agitación a 55°C durante 30 min. A continuación se enfría la mezcla a 5°C y se le añade por goteo una solución de la (S,Z)-N-(2,2-difluor-1-(2-fluorfenil)etilideno)-2-metil-propano-2-sulfonamida (7,67 g, 27,7 mmoles) en THF seco (40 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C durante 10 min. Con el fin de completar la reacción se continúa la agitación a 0°C durante 1 h. Para la separación por extracción se filtra la mezcla reaccionante a través de una fase de Dicalite[®] que se lava con TBME. Se extrae el líquido filtrado con una solución saturada de NH_4Cl , se seca la fase orgánica con MgSO_4 y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto mediante 2 cromatografías sucesivas a través de gel de sílice (eluyente: mezcla 4:1 de heptano/AcOEt, después mezcla 3:1 para la mezcla de isómeros), obteniéndose el (R)-3-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-4,4-difluor-3-(2-fluorfenil)butanoato de etilo (XV-1) (aceite amarillo, 5,17 g, rendimiento = 51,2%) como isómero eluido en primer lugar y el (S)-3-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-4,4-difluor-3-(2-fluorfenil)butanoato de etilo (XV-2) (sólido anaranjado, 2,59 g, rendimiento =

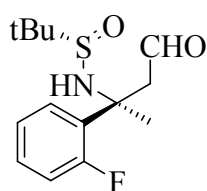
25,7%) como isómero eluido en segundo lugar.

Síntesis del compuesto intermedio aldehído XVI



XVI-1

Compuesto intermedio XVI-1: en atmósfera inerte, en un matraz seco se trata por goteo una solución ligeramente amarilla del (S)-3-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-4,4-difluor-3-(2-fluorfenil)butanoato de etilo (XV-2) (2,59 g, 7,09 mmoles) en DCM (75 ml) con el DIBAH (1 M en tolueno; 10,6 ml, 10,6 mmoles), manteniendo la temperatura interna por debajo de -72°C . Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 30 min. Para la separación por extracción se trata la mezcla con una solución saturada de NH_4Cl (10 ml), se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 30 min. Se filtra la suspensión espesa a través de una fase de Dicalite[®] que se lava dos veces con DCM. Se trata el líquido filtrado con una solución semisaturada de NH_4Cl y se extrae tres veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: heptano/AcOEt; gradiente: AcOEt del 30 al 50%), obteniéndose la (S)-N-((S)-1,1-difluor-2-(2-fluorfenil)-4-oxobutan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (XVI-1) (704 mg, rendimiento = 31%) en forma de aceite ligeramente amarillo y el éster inicial XV-2 (1,28 g, rendimiento = 49%) en forma de aceite incoloro. EM: $m/z = 322,4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

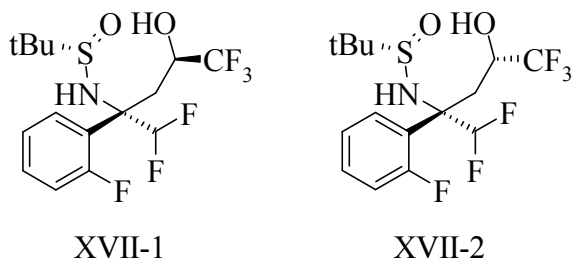


XVI-2

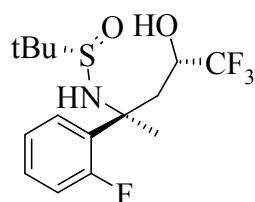
Compuesto intermedio XVI-2: partiendo del (S)-3-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-3-(2-fluorfenil)butanoato de etilo [H. Hilpert y col., US 2012/0225858 (2012)] y con arreglo al procedimiento de síntesis del compuesto

intermedio XVI-1 se obtiene el producto (R)-N-((S)-2-(2-fluorfenil)-4-oxo-butan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (XVI-2) en forma de aceite ligeramente amarillo (rendimiento = 46,5%). EM: $m/z = 286,5$ ($M+H$)⁺.

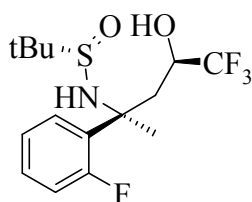
Síntesis del compuesto intermedio alcohol XVII y XVII



Compuestos intermedios XVII-1 y XVII-2: en atmósfera inerte, en un matraz seco se trata a 0°C una solución de la (S)-N-((S)-1,1-difluor-2-(2-fluorfenil)-4-oxobutan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (XVI-1) (1,45 g, 4,51 mmoles) en THF (30 ml) con el (trifluormetil)trimetilsilano (1,28 g, 1,33 ml, 9,02 mmoles) y se añade por goteo el TBAF (1 M en THF, secado con tamices moleculares de 4 Å; 0,451 ml, 0,451 mmoles). La adición ligeramente exotérmica finaliza al cabo de 3 min, a continuación se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 3 h, se deja calentar a t.amb. y se agita durante una noche. Para la separación por extracción se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de NH₄Cl y se extrae tres veces con AcOEt. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: heptano/AcOEt; gradiente: AcOEt del 0 al 90%), obteniéndose la (S)-2-metil-N-((2S,4R)-1,1,5,5,5-pentafluor-2-(2-fluorfenil)-4-hidroxipentan-2-il)-propano-2-sulfinamida (XVII-1) (aceite amarillo, 377 mg de una mezcla aproximadamente 7:3 con su derivado O-trimetil-sililo) como el epímero eluido más rápidamente, la (S)-2-metil-N-((2S,4S)-1,1,5,5,5-pentafluor-2-(2-fluorfenil)-4-hidroxipentan-2-il)propano-2-sulfinamida (XVII-2) (sólido amarillo, 209 mg, rendimiento = 12%) como epímero eluido en segundo lugar [EM: $m/z = 392,5$ ($M+H$)⁺] y el aldehído de partida (aceite amarillo, que cristaliza en reposo, 627 mg, rendimiento = 36%).



XVII-3



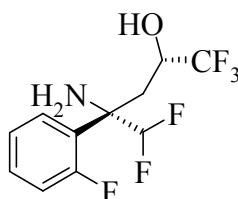
XVII-4

Compuestos intermedios XVII-3 y XVII-4: partiendo de la (R)-N-((S)-2-(2-fluorfenil)-4-oxobutan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (XVI-2) y con arreglo al procedimiento para la síntesis del compuesto intermedio XVII-1 y XVII-2 se obtienen los productos (R)-2-metil-N-((2S,4S)-5,5,5-trifluor-2-(2-fluorfenil)-4-hidroxipentan-2-il)propano-2-sulfinamida (XVII-3) y (R)-2-metil-N-((2S,4R)-5,5,5-trifluor-2-(2-fluorfenil)-4-hidroxipentan-2-il)propano-2-sulfinamida (XVII-4).

XVII-3: epímero eluido en primer lugar en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 24,3%). EM: $m/z = 354,6$ (M-H)⁻.

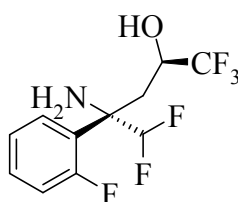
XVII-4: epímero eluido en segundo lugar en forma de sólido ligeramente marrón (rendimiento = 8,5%). EM: $m/z = 356,5$ (M+H)⁺.

Síntesis del compuesto intermedio amino-alcohol XVIII



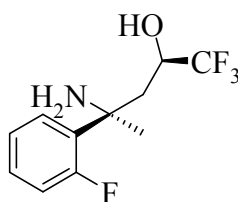
XVIII-1

Compuesto intermedio XVIII-1: en atmósfera inerte se agita a 25°C una solución de la (S)-2-metil-N-((2S,4S)-1,1,5,5,5-pentafluor-2-(2-fluorfenil)-4-hidroxipentan-2-il)-propano-2-sulfinamida (XVII-2) (261 mg, 0,667 mmoles) y ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 0,667 ml, 2,67 mmoles) en MeOH (5 ml). Pasadas 4 h se elimina el disolvente a presión reducida. Se trata el residuo con una solución semisaturada de Na₂CO₃ y se extrae tres veces con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: mezcla 10:1 de heptano/AcOEt), obteniéndose el (2S,4S)-4-amino-1,1,1,5,5-penta-fluor-4-(2-fluorfenil)pentan-2-ol (XVIII-1) (168 mg, 87,7%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: $m/z = 288,5$ (M+H)⁺.



XVIII-2

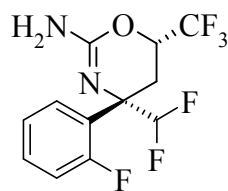
Compuesto intermedio XVIII-2: partiendo de la mezcla de la (S)-2-metil-N-((2S,4R)-1,1,5,5,5-pentafluor-2-(2-fluor-fenil)-4-hidroxipentan-2-il)propano-2-sulfonamida (XVII-1) y se derivado O-trimetilsililo y con arreglo al procedimiento para la síntesis del compuesto intermedio XVIII-1 se obtiene el producto (2R,4S)-4-amino-1,1,1,5,5-pentafluor-4-(2-fluor-fenil)pentan-2-ol (XVIII-2) en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 95%). EM: $m/z = 288,5 (M+H)^+$.



XVIII-3

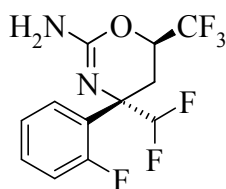
Compuesto intermedio XVIII-3: partiendo de la (R)-2-metil-N-((2S,4R)-5,5,5-trifluor-2-(2-fluorfenil)-4-hidroxi-pentan-2-il)propano-2-sulfonamida (XVII-4) y con arreglo al procedimiento para la síntesis del compuesto intermedio XVIII-1, se obtiene el producto (2R,4S)-4-amino-1,1,1-tri-fluor-4-(2-fluorfenil)pentan-2-ol (XVIII-3) en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 67,3%). EM: $m/z = 252,5 (M+H)^+$.

Síntesis del compuesto intermedio oxazina XIX



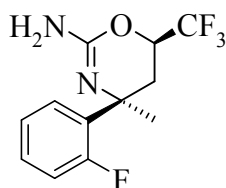
XIX-1

Compuesto intermedio XIX-1: partiendo del (2S,4S)-4-amino-1,1,1,5,5-pentafluor-4-(2-fluorfenil)pentan-2-ol (XVIII-1) y con arreglo al procedimiento general C se obtiene el producto (4S,6S)-4-(difluormetil)-4-(2-fluorfenil)-6-(tri-fluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XIX-1) en forma de sólido incoloro (rendimiento = 46,2%). EM: $m/z = 313,4 [M+H]^+$.



XIX-2

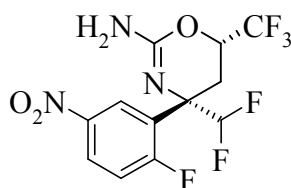
Compuesto intermedio XIX-2: partiendo del (2R,4S)-4-amino-1,1,1,5,5-pentafluor-4-(2-fluorfenil)pentan-2-ol (XVIII-2) y con arreglo al procedimiento general C se obtiene el producto (4S,6R)-4-(difluormetil)-4-(2-fluorfenil)-6-(tri-fluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XIX-2) en forma de aceite incoloro (rendimiento = 80,2%; pureza aprox. del 60%). EM: $m/z = 313,4$ $[M+H]^+$.



XIX-3

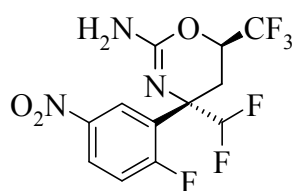
Compuesto intermedio XIX-3: partiendo del (2R,4S)-4-amino-1,1,1-trifluor-4-(2-fluorfenil)pentan-2-ol (XVIII-3) y con arreglo al procedimiento general C, se obtiene el producto (4S,6R)-4-(2-fluorfenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XIX-3) en forma de aceite ligeramente marrón (rendimiento = 60,6%). EM: $m/z = 277,5$ $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio nitro-oxazina XX



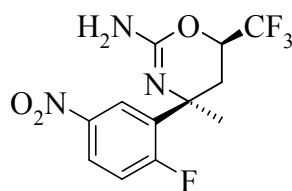
XX-1

Compuesto intermedio XX-1: partiendo de la (4S,6S)-4-(difluormetil)-4-(2-fluorfenil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XIX-1) y con arreglo al procedimiento general D, se obtiene el producto (4S,6S)-4-(difluormetil)-4-(2-fluor-5-nitrofenil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XX-1) en forma de sólido incoloro (rendimiento = 73,2%). EM: $m/z = 358,4$ $[M+H]^+$.



XX-2

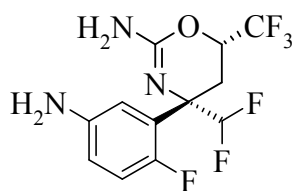
Compuesto intermedio XX-2: partiendo de la (4S,6R)-4-(difluormetil)-4-(2-fluorfenil)-6-(trifluormetil)-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XIX-2) y con arreglo al procedimiento general D se obtiene el producto (4S,6R)-4-(difluor-metil)-4-(2-fluor-5-nitrofenil)-6-(trifluormetil)-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XX-2) en forma de espuma incolora (rendimiento = 45,7%). EM: $m/z = 358,5 [M+H]^+$.



XX-3

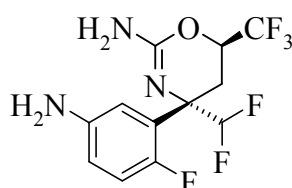
Compuesto intermedio XX-3: partiendo de la (4S,6R)-4-(2-fluorfenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XIX-3) y con arreglo al procedimiento general D, se obtiene el producto (4S,6R)-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XX-3) en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo (rendimiento = 54%). EM: $m/z = 322,4[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio anilina XXI



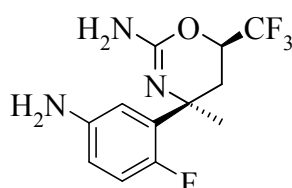
XXI-1

Compuesto intermedio XXI-1: partiendo de la (4S,6S)-4-(difluormetil)-4-(2-fluor-5-nitrofenil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XX-1) y con arreglo al procedimiento general E se obtiene el producto (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluorfenil)-4-(difluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XXI-1) en forma de sólido incoloro (rendimiento cuantitativo). EM: $m/z = 328,4 [M+H]^+$.



XXI-2

Compuesto intermedio XXI-2: partiendo de la (4S,6R)-4-(difluormetil)-4-(2-fluor-5-nitrofenil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XX-2) y con arreglo al procedimiento general E se obtiene el producto (4S,6R)-4-(5-amino-2-fluorfenil)-4-(difluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XXI-2) en forma de espuma ligeramente gris (rendimiento = 95,4%). EM: $m/z = 328,5$ $[M+H]^+$.



XXI-3

Compuesto intermedio XXI-3: partiendo de la (4S,6R)-4-(2-fluor-5-nitrofenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XX-3) y con arreglo al procedimiento general E se obtiene el producto (4S,6R)-4-(5-amino-2-fluorfenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XXI-3) en forma de sólido blanco (rendimiento = 95,1%). EM: $m/z = 292,4$ $[M+H]^+$.

Procedimiento general F para la síntesis de los ejemplos finales I

A una solución del ácido XII (0,16 mmoles) en MeOH (1 ml) se le añade a 22°C el cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2il)-4-metil-morfolinio (0,19 mmoles) y se continúa la agitación a 0°C durante 30 min. A la mezcla se le añade una solución de la anilina XI (0,15 mmoles) en MeOH (2 ml) y se continúa la agitación a 0°C durante 4 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y acetato de etilo. Se seca la fase orgánica, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía (Si-NH₂) empleando una mezcla 1:1 de heptano/acetato de etilo, obteniéndose los compuestos de los ejemplos finales I.

Procedimiento general G para la síntesis de los compuestos de los ejem-

plos finales de la fórmula I

En atmósfera inerte se trata por goteo una solución/suspensión del ácido carboxílico (1,7 mmoles) y el compuesto intermedio anilina XXI (1,62 mmoles) en AcOEt (6,7 ml) con T₃P[®] (al 50% en AcOEt) (2,4 mmoles, 1,43 ml), manteniendo la temperatura a 25°C. Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 20 horas. Para la separación por extracción se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml), se separan las fases y se extrae la fase acuosa con AcOEt (7 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente del producto en bruto que se purifica por cromatografía a través de gel de sílice empleando una mezcla de DCM/MeOH o heptano/AcOEt o por HPLC preparativa, obteniéndose las amidas puras.

Se obtienen los compuestos siguientes con arreglo al procedimiento general F o G y, dependiendo de la reacción y las condiciones de purificación, se aíslan en su forma de base libre o en su forma de sal. Se obtiene los ejemplos 1-7 con arreglo al procedimiento general F.

Ejemplo 1

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cianopicolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina y el ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM: m/z = 422,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cloropicolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina y el ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM: m/z = 431,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-ciano-picolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina y el ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM: $m/z = 440,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 4

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cloro-picolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina y el ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM: $m/z = 449,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 5

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina y el ácido 5-metoxi-pirazina-2-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM: $m/z = 428,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 6

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2-difluor-etoxi)pirazina-2-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina y el ácido 5-(2,2-difluor-etoxi)-pirazina-2-carboxílico (obtenido del modo descrito en Suzuki, Y. y col., WO 2009/091016) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM: $m/z = 428,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 7

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)pirazina-2-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina y el ácido 5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carboxílico (obtenido del modo descrito en Suzuki, Y. y col., WO 2009/091016) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM: $m/z = 496,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 8

N-(3-((4S,6R)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cianopicolinamida

Por condensación de la (4S,6R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XXI-3) y el ácido 5-cianopiridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento general F se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla. EM: $m/z = 422,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 9

N-(3-((4S,6R)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cloropicolinamida

Por condensación de la (4S,6R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XXI-3) y el ácido 5-cloropiridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento general F se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM: $m/z = 431,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 10

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3,5-cloropicolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-1) y el ácido 3,5-cloropiridina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento general F se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM: $m/z = 465,4$ $[M+H]^+$, $467,4$ $[M+2+H]^+$, $469,4$ $[M+4+H]^+$.

Ejemplo 11

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(fluormetoxi)-picolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-1) y el ácido 5-(fluormetoxi)picolínico [CAS 1174321-03-9; J.M. Ellard y col., WO 2011/009898 (2011)] con arreglo al procedimiento general F se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM: $m/z = 445,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 12

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-ciano-3-metil-picolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-1) y el ácido 5-ciano-3-metilpicolínico [S. Badiger y col., WO 2011/009943 (2011)] con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro. EM: $m/z = 436,5$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 13

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3-cloro-5-cianopicolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-1) y el ácido 3-cloro-5-cianopicolínico con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro. EM: $m/z = 456,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 14

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metoxi-picolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-1) y el ácido 5-metoxipicolínico con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro. EM: $m/z = 427,5$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 15

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluormetoxi)-picolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-

(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-1) y el ácido 5-(difluormetoxi)picolínico [J.D. Scott y col., WO 2011/044181 (2011)] con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro. EM: $m/z = 463,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 16

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(trifluormetoxi)-picolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-1) y el ácido 5-(trifluormetoxi)picolínico [J.D. Scott y col., WO 2011/044181 (2011)] con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro. EM: $m/z = 481,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 17

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluormetil)-picolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-1) y el ácido 5-(difluormetil)picolínico [J.D. Scott y col., WO 2011/044181 (2011)] con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro. EM: $m/z = 447,5$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 18

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)picolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-1) y el ácido 5-(2,2,2-trifluoretoksi)picolínico [D. Banner y col., WO 2010/128058 (2010)] con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro. EM: $m/z = 495,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 19

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(fluormetil)-pirazina-2-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-1) y el ácido 5-(fluormetil)pirazina-2-carboxílico [J.M. Ellard y col., WO 2011/009898 (2011)] con arreglo al procedimiento general F se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro. EM: $m/z = 430,5 [M+H]^+$.

Ejemplo 20

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluormetil)-pirazina-2-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-1) y el ácido 5-(difluormetil)pirazina-2-carboxílico [J.M. Ellard y col., WO 2011/009898 (2011)] con arreglo al procedimiento general F se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM: $m/z = 448,5 [M+H]^+$.

Ejemplo 21

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metilpirazina-2-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-1) y el ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento general F se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro. EM: $m/z = 412,5 [M+H]^+$.

Ejemplo 22

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(but-2-iniloxi)pirazina-2-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-1) y el ácido 5-(but-2-iniloxi)pirazina-2-carboxílico [G. Csornyik y col., WO 2012/087237 (2012)] con arreglo al procedimiento general F se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: $m/z = 466,5 [M+H]^+$.

Ejemplo 23

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(fluormetoxi)-pirazina-2-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-1) y el ácido 5-(fluormetoxi)pirazina-2-carboxílico [J.M. Ellard y col., WO 2011/009898 (2011)] con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro. EM: $m/z = 446,5 [M+H]^+$.

Ejemplo 24

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluormetoxi)-pirazina-2-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-1) y el ácido 5-(difluormetoxi)pirazina-2-carboxílico [J.M. Ellard y col., WO 2011/009898 (2011)] con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro. EM: $m/z = 446,5 [M+H]^+$.

Ejemplo 25

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-2-(fluormetil)oxazol-4-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-1) y el ácido 2-(fluormetil)oxazol-4-carboxílico [D. Banner y col., WO 2011/069934 (2011)] con arreglo al procedimiento general F se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM: $m/z = 419,5 [M+H]^+$.

Ejemplo 26

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-4-cloro-1-(difluor-metil)-1H-pirazol-3-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-1) y el ácido 4-cloro-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-carboxílico [D. Banner y col., WO 2011/069934 (2011)] con arreglo al procedimiento general F se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM: $m/z = 470,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 27

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-

oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-ciano-3-metilpicolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-2) y el ácido 5-ciano-3-metilpicolínico [S. Badiger y col., WO 2011/009943 (2011)] con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: $m/z = 454,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 28

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3-cloro-5-cianopicolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-2) y el ácido 3-cloro-5-cianopicolínico con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: $m/z = 474,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 29

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3,5-dicloro-picolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-2) y el ácido 3,5-dicloropicolínico con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM: $m/z = 483,3$ $[M+H]^+$, $485,3$ $[M+2+H]^+$, $487,2$ $[M+4+H]^+$.

Ejemplo 30

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metoxi-picolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-2) y el ácido 5-metoxipicolínico con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro. EM: $m/z = 445,5$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 31

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluor-metoxi)picolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-2) y el ácido 5-(difluormetoxi)picolínico con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro. EM: $m/z = 481,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 32

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(trifluor-metoxi)picolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-2) y el ácido 5-(trifluor-metoxi)-picolínico con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro. EM: $m/z = 499,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 33

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluor-metil)picolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-2) y el ácido 5-(difluormetil)picolínico con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro. EM: $m/z = 465,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 34

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2,2-tri-fluoretoxi)picolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-2) y el ácido 5-(2,2,2-trifluoretoxi)-picolínico con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro. EM: $m/z = 513,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 35

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(fluor-metoxi)picolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-2) y el ácido 5-(fluormetoxi)picolínico con arreglo al procedimiento general G se obtiene el com-

puesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: $m/z = 463,6 [M+H]^+$.

Ejemplo 36

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metoxi-pirazina-2-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-2) y el ácido 5-metoxipirazina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento general F se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM: $m/z = 446,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 37

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(fluormetil)-pirazina-2-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-2) y el ácido 5-(fluormetil)pirazina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento general F se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: $m/z = 448,6 [M+H]^+$.

Ejemplo 38

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(but-2-inil-oxi)pirazina-2-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-2) y el ácido 5-(but-2-iniloxi)pirazina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento general F se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: $m/z = 484,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 39

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluor-metoxi)pirazina-2-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-2) y el ácido 5-(difluormetoxi)pirazina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM: $m/z = 482,6 [M+H]^+$.

Ejemplo 40

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2-difluor-etoxi)pirazina-2-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-2) y el ácido 5-(2,2-difluor-etoxi)-pirazina-2-carboxílico [Y. Suzuki y col., WO 2009/091016 (2009)] con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM: $m/z = 496,6$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 41

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2,2-tri-fluoretoksi)pirazina-2-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-2) y el ácido 5-(2,2,2-trifluoretoksi)-pirazina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM: $m/z = 514,6$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 42

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metil-pirazina-2-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-2) y el ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM: $m/z = 430,6$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 43

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(fluor-metoxi)pirazina-2-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-2) y el ácido 5-(fluormetoxi)pirazina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro. EM: $m/z = 464,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 44

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3-metil-pirazina-2-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-2) y el ácido 3-metilpirazina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: $m/z = 430,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 45

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluor-metil)pirazina-2-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-2) y el ácido 5-(difluormetil)pirazina-2-carboxílico con arreglo al procedimiento general F se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM: $m/z = 466,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 46

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-4-cloro-1-(di-fluormetil)-1H-pirazol-3-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-2) y el ácido 4-cloro-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-carboxílico con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM: $m/z = 488,5$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 47

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-2-(fluormetil)-oxazol-4-carboxamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XI-2) y el ácido 2-(fluormetil)oxazol-4-carboxílico con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM: $m/z = 437,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 48

N-(3-((4S,6R)-2-amino-4-(difluormetil)-6-(trifluor-metil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cianopicolinamida

Por condensación de la (4S,6R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(difluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XXI-2) y el ácido 5-cianopicolínico con arreglo al procedimiento general F se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: $m/z = 458,6 [M+H]^+$.

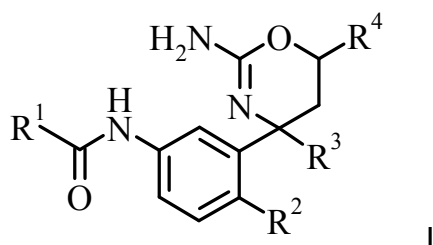
Ejemplo 49

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(difluormetil)-6-(trifluor-metil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-ciano-picolinamida

Por condensación de la (4S,6S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-(difluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (XXI-1) y el ácido 5-cianopicolínico con arreglo al procedimiento general G se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM: $m/z = 458,4 [M+H]^+$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I,



en la que:

R¹ se elige entre el grupo formado por:

- i) arilo,
- ii) arilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, halógeno, halogeno-alcoxi C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (alquinil C₂₋₆)-alcoxi C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ y alquilo C₁₋₆,
- iii) heteroarilo y
- iv) heteroarilo sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, halógeno, halogeno-alcoxi C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (alquinil C₂₋₆)-alcoxi C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ y alquilo C₁₋₆;

R² se elige entre el grupo formado por:

- i) hidrógeno,
- ii) alquilo C₁₋₆ y
- iii) halógeno;

R³ se elige entre el grupo formado por:

- i) alquilo C₁₋₆ y
- ii) halogeno-alquilo C₁₋₆,

R⁴ es halogeno-alquilo C₁₋₆;

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo

C₁₋₆, halógeno, halogeno-alcoxi C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (alquinil C₂₋₆)-alcoxi C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ y alquilo C₁₋₆.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R² es halógeno.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R² es F.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R³ es fluor-alquilo C₁₋₆.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R³ es fluormetilo.

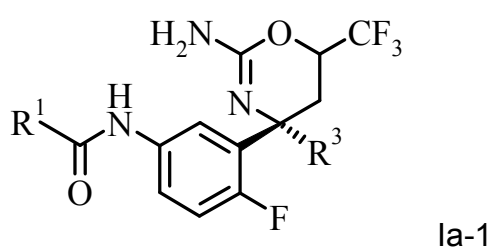
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R³ es alquilo C₁₋₆.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 7, en el que R³ es metilo.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R⁴ es fluor-alquilo C₁₋₆.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R⁴ es trifluormetilo.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que se ajusta a la fórmula Ia-1



en la que:

R¹ se elige entre el grupo formado por:

- i) arilo,
- ii) arilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, halógeno, halogeno-alcoxi C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (alquinil C₂₋₆)-alcoxi C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ y alquilo C₁₋₆,

iii) heteroarilo y

iv) heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, halógeno, halogeno-alcoxi C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (alquinil C₂₋₆)-alcoxi C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ y alquilo C₁₋₆;

R³ se elige entre el grupo formado por:

i) alquilo C₁₋₆ y

ii) halogeno-alquilo C₁₋₆,

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R¹ es heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, halógeno, halogeno-alcoxi C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alquinil C₂₋₆)-alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que R¹ es heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre ciano, halógeno, halogeno-alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R¹ es 1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-ilo, 2-(fluormetil)oxazol-4-ilo, 3,5-dicloro-piridin-2-ilo, 3-cloro-5-cianopiridin-2-ilo, 3-metilpirazin-2-ilo, 4-cloro-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-ilo, 5-(2,2,2-trifluoretoxi)-pirazin-2-ilo, 5-(2,2-difluoretoxi)pirazin-2-ilo, 5-(but-2-iniloxi)pirazin-2-ilo, 5-(difluormetoxi)-pirazin-2-ilo, 5-(difluormetil)pirazin-2-ilo, 5-(fluor-metoxi)pirazin-2-ilo, 5-(fluormetil)pirazin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-ciano-3-metil-piridin-2-ilo, 5-ciano-piridin-2-ilo, 5-difluor-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-difluor-metoxi-piridin-2-ilo, 5-difluormetil-piridin-2-ilo, 5-fluor-metoxi-piridin-2-ilo, 5-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-metoxi-piridin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 5-trifluoretoxi-piridin-2-ilo, 5-trifluor-metoxi-pirazin-2-ilo o 5-trifluor-metoxi-piridin-2-ilo.

15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que R¹ es 5-ciano-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-(2,2-difluoretoxi)pirazin-2-ilo, 5-(2,2,2-trifluoretoxi)pirazin-2-ilo o 5-metoxipirazin-2-ilo.

16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que R¹ es 5-ciano-piridin-2-ilo.

17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, elegido entre el grupo formado por:

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cianopicolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cloropicolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cianopicolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cloropicolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluor-metil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil)-5-(2,2-difluoretoxi)pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)-pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6R)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cianopicolinamida, N-(3-((4S,6R)-2-amino-4-metil-6-(trifluor-metil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cloro-picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluor-metil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3,5-cloropicolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluor-metil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(fluormetoxi)picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil)-5-ciano-3-metilpicolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3-cloro-5-cianopicolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metoxipicolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluormetoxi)picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(trifluormetoxi)-picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluor-metil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(di-fluormetil)picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(fluormetil)pirazina-2-carboxamida, N-(3-

((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluormetil)pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metil-pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(tri-fluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(but-2-iniloxi)pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(fluormetoxi)pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluormetoxi)pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-2-(fluormetil)-oxazol-4-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(tri-fluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-4-cloro-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-ciano-3-metil-picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(tri-fluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3-cloro-5-cianopicolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluor-metil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3,5-dicloropicolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metoxipicolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluormetoxi)picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(trifluormetoxi)-picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(tri-fluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluormetil)picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluor-metil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(fluormetoxi)-picolinamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(tri-fluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(fluormetil)-pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(but-2-iniloxi)-pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-

2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil)-5-(difluormetoxi)pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2-difluoretoxi)-pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metilpirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(tri-fluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(fluormetoxi)pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-3-metilpirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(difluormetil)-pirazina-2-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil)-4-cloro-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-carboxamida, N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-2-(fluormetil)oxazol-4-carboxamida, N-(3-((4S,6R)-2-amino-4-(difluormetil)-6-(tri-fluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cianopicolinamida y N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(difluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil)-5-cianopicolinamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, elegido entre el grupo formado por:

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cianopicolinamida,

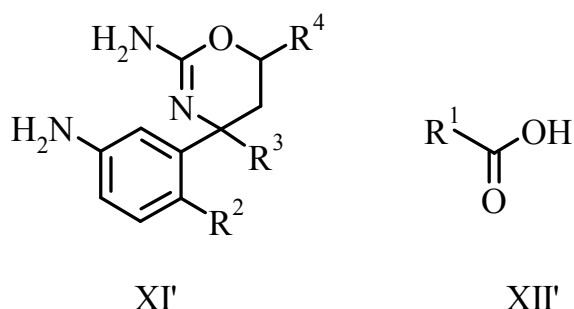
N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cloropicolinamida,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-ciano-picolinamida,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(fluormetil)-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cloro-picolinamida,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2-difluoretoxi)-pirazina-2-carboxamida y
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metil-6-(trifluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)-pirazina-2-carboxamida,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

19. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I definida en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18, dicho proceso consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula XI' con un compuesto de la fórmula XII' para generar un compuesto de la fórmula I



en las que R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16.

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

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

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

23. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1-18 para el uso de sustancia terapéuticamente activa destinada al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la trombosis arterial, las en-

fermedades autoinmunes/inflamatorias, el cáncer, por ejemplo el cáncer de mama, las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo el infarto de miocardio y la apoplejía, la dermatomiositis, el síndrome de Down, las enfermedades gastrointestinales, el glioblastoma multiforme, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Huntington, la miositis de cuerpos de inclusión (IBM), las reacciones inflamatorias, el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Kostmann, el lupus eritematoso, la miofascitis macrofágica, la artritis juvenil idiopática, la artritis granulomatosa, el melanoma maligno, el mieloma múltiple, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjogren, la ataxia espinocerebelar 1, la ataxia espinocerebelar 7, la enfermedad de Whipple y la enfermedad de Wilson.

24. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.

25. Uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer.

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

27. Un método para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer o la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la trombosis

arterial, las enfermedades autoinmunes/inflamatorias, el cáncer, por ejemplo el cáncer de mama, las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo el infarto de miocardio y la apoplejía, la dermatomiositis, el síndrome de Down, las enfermedades gastrointestinales, el glioblastoma multiforme, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Huntington, la miositis de cuerpos de inclusión (IBM), las reacciones inflamatorias, el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Kostmann, el lupus eritematoso, la miofascitis macrofágica, la artritis juvenil idiopática, la artritis granulomatosa, el melanoma maligno, el mieloma múltiple, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjogren, la ataxia espinocerebelar 1, la ataxia espinocerebelar 7, la enfermedad de Whipple y la enfermedad de Wilson, dicho método consiste en administrar un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 a un ser humano o a un animal.

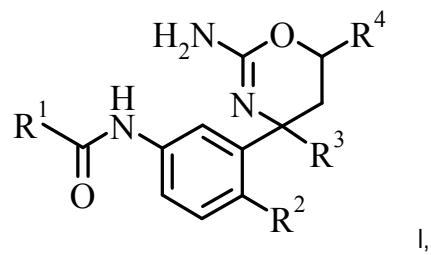
28. La invención tal como se ha descrito.

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 401/12	
(22) Fecha de solicitud: 20-05-14		(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Y SIENA BIOTECH S.P.A	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 12152686.7	(32) Fecha 26-01-12	(33) País EP
		(72) Inventor(es): HILPERT, Hans; HUMM, Roland y WOLTERING, Thomas.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 26-08-14	(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 01-08-13	
	Fecha de presentación de la solicitud: 23-01-13	No. publicación: WO 2013/110622 A1	
	No. de solicitud: PCT/EP2013/051166		
(54) Título: “FLUOROMETIL-5,6-DIHIDRO-4H-[1,3]OXAZINAS”			

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I



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

Sector: Industria farmacéutica. Compuestos heterociclos derivados de fluormetil-5,6-dihidro-4h-[1,3]oxazinas, los cuales son inhibidores de la BACE1, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su proceso de preparación.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

26. 11. 2013 he

International application No.
PCT/EP2013/051166

International filing date (day/month/year)
23.01.2013

Priority date (day/month/year)
26.01.2012

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/12 C07D403/12 C07D413/12 A61K31/535 A61K31/5355

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



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

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Goss, Ilaria

Telephone No. +49 89 2399-8292



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2013/051166

Box No. I Basis of the opinion

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

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-28</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-28</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-28</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2013/051166

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

Re Item I

Basis of the report

The present report relates to compounds of formula (I) according to main independent claim 1, to a process for preparing a compound of formula I (claim 19) and to medical use related matters (claims 21 to 27).

-

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Claim 27 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a product, in particular substances or compositions for in a first or further medical treatment.

Reference is made to the following documents:

- D1 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
- D2 WO 2011/009943 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BADIGER SANGAMESH [IN]; CHEBROLU MURALI [IN]; FREDER) 27 January 2011 (2011-01-27) cited in the application
- D3 WO 2011/020806 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; SIENA BIOTECH SPA [IT]; ANDREINI MATTEO [IT];) 24 February 2011 (2011-02-24)
- D4 WO 2010/128058 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BANNER DAVID [CH]; HILPERT HANS [CH]; HUMM ROL) 11 November 2010 (2010-11-11) cited in the application

Novelty (Art.33(1) and (2) PCT)

The compounds of formula I differ from those disclosed in D1, which are structurally the most close related ones, mainly in view of present substituent R⁴ (halogen-C₁₋₆-alkyl) and the absence of the 5,5-difluoro group at the oxazine ring.

D2 and D3 compounds are [1,4]oxazines instead of the claimed [1,3]oxazines and also differ in the absence of the R⁴ group. D4 is only relevant as technical background, the compounds described therein are even more remote.

Inventive step (Art.33(1) and (3) PCT)

D1, the closest prior art, relates to 2-amino-5,5-difluoro-5,6dihydro-4H-[1,3]oxazines also carrying the phenyl-amide portion useful as BACE inhibitors.

The problem underlying the present application is seen in the provision of further compounds having the same usefulness, namely in the control or prevention of illnesses such as Alzheimer's disease.

The solution resides in the provision of compounds of the same family simply differing by the absence of the difluoro substituent at the 5,5 position of oxazine and in the presence of an R⁴ substituent (-CF₃ in all the examples) at position 4 of the same ring.

Data (also in vivo data) are given in the description and the problem is considered to be solved by a representative group of compounds.

Well, D1's compounds are structurally very close related and the two F atoms have now been substituted by H,H (classical bioequivalents). Such a modification is not really considered as a structural change which the skilled person would not have taken into consideration. For substituent R⁴, which is never present in the compounds known so far and especially from D1, and now represent a halo-alkyl group, the obviousness reasoning does not really find support. However, since a straight comparison between the compounds from D1 and those presently claimed is not possible as the activity data differ, a clear explanation/confirmation should be given the applicant in respect to the structural differences and how these influence the claimed activity.

-

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Claim 20 is compound by process claim and is redundant in view of the preceding claims 1-18.

Claim 28 is a so called omnibus claim and is vague and unclear defined.

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

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

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

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

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

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

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

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

ZONA SET - 3 P 12:12

Para Urcochea

UCS

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

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

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

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

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

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

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

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

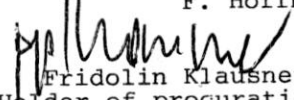
Dado y firmado

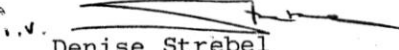
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial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

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

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this *17th day of August 2009.*
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strébel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Stöbel, ambos ciudadanos y residentes suizos, de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Stöbel came both, Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Pro.

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. R. Kuch

3. in his/her function as Att. Noller

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

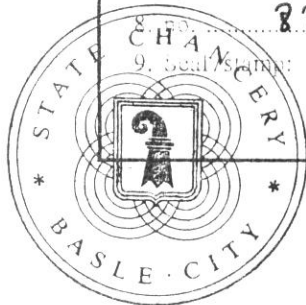
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **8835 / 10 376**

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

[Signature]



ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Repertorio No. 58604

AUTENTICACION DE FIRMA

REPUBBLICA ITALIANA

El año dos mil doce, el día veinticuatro (24) del mes de Abril.

En Siena, en mi despacho, Vía dei Montanini n. 110.

Yo el suscrito Dr. RICCARDO COPPINI Notario en Siena, inscrito en el Colegio Notarial de los Distritos Reunidos de Siena y Montepulciano, certifico que el Señor PADOVA Dr. ALESSANDRO, nacido en Lecce el 27 de Agosto de 1968 y residente en Sovicille (SI), Vía Europa 63-1, en su calidad de Director General y como tal representante legítimo de la sociedad "**SIENA BIOTECH SPA**" con sede legal en Siena Vía Bianchi di Sotto n. 34 y sede administrativa en Siena, Calle Petriccio y Belriguardo n. 35, de cuyo estatus de identidad personal, representación y poderes de firma yo Notario estoy seguro, ha estampado en mi presencia su firma al pie del presente acto.

Los abajo firmados,

ALEJANDRO PADOVA,
GERENTE GENERAL DE
SIENA BIOTECH

con domicilio en

S. ROCCO, VIA EUROPA 63-1
SOVICILLE, ITALIA

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

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

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

Dado y firmado

The undersigned, ALESSANDRO PADOVA

GENERAL MANAGER of
SIENA BIOTECH, SpA

domiciled at S. ROCCO, VIA EUROPA 63-1
SOVICILLE, ITALY

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

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

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO

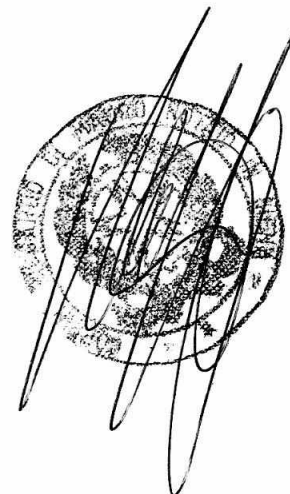
NOTARIAL POWER OF ATTORNEY

SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 23rd of APRIL 2012

Alexander P. P. P.

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

País
Ciudad

Hoy de de 2012,
compareció

, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es

de
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes de
domiciliada en la ciudad de
, legalmente constituida para un
período de duración que aún no ha terminado, que
ejerce su objeto social; conforme a las leyes de

; que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en

, con fecha
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

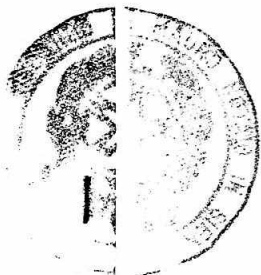
NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Country
City

On this day of 2012,
personally
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
of

, the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of
domiciled at the City
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of
; that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
, under date of
, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.



N. 58604 Repertorio

AUTENTICA DI FIRMA

REPUBBLICA ITALIANA

L'anno Duemiladodici, il giorno ventiquattro (24) del mese di Aprile.

In Siena, nel mio Studio, Via dei Montanini n. 110.

Io sottoscritto Dr. RICCARDO COPPINI Notaio in Siena,

iscritto al Collegio Notarile dei Distretti Riuniti di Siena

e Montepulciano, attesto che il Signor PADOVA Dr. ALESSANDRO,

nato a Lecce il 27 agosto 1968 e residente a Sovicille (SI),

Via Europa 63-1, nella sua qualità di Direttore Generale e

come tale legittimo rappresentante della società **"SIENA**

BIOTECH SPA" con sede legale in Siena Via Banchi di Sotto n.

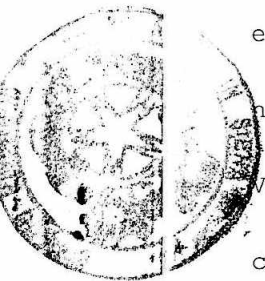
34 e sede amministrativa in Siena, Strada Petriccio e

Belriguardo n. 35, della cui identità personale qualifica,

rappresentanza e poteri di firma io Notaio sono certo, ha

apposto in mia presenza la propria firma in calce al presente

atto.



PROCURA DELLA REPUBBLICA
presso il Tribunale Ordinario di SIENA

APOSTILLE

(Convenzione dell' Aja del 5-10-1961)

Paese ITALIA

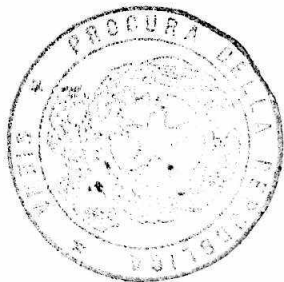
Il presente atto pubblico è stato sottoscritto dal
COPPINI Riccardo
agente in qualità di notaio

ed è segnato dal contrassegno / timbro

" COPPINI Riccardo "

ATTESTATO

a Siena il 27 APR. 2012, dal Procuratore della
Repubblica di Siena, sotto il numero 183/2012
Reg. Apostille.



IL SOST. PROCURATORE DELLA REPUBBLICA
DR. ALDO NATALINI



(51) International Patent Classification:

C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/535* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *A61K 31/5355* (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2013/051166

(22) International Filing Date:

23 January 2013 (23.01.2013)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

12152686.7 26 January 2012 (26.01.2012) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **F. HOFF-MANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(71) Applicant (for all designated States except): **SIENA BIOTECH S.P.A** [IT/IT]; Strada del Petriccio e Belriguardo 35, I-53100 Siena (IT).

(72) Inventors; and

(71) Applicants (for US only): **HILPERT, Hans** [CH/CH]; Gustav Bay-Strasse 34, CH-4142 Muenchenstein (CH). **HUMM, Roland** [DE/DE]; Julius-Kibiger-Strasse 12, 79424 Auggen (DE). **WOLTERING, Thomas** [DE/DE]; Jaegerhaeusleweg 57, 79104 Freiburg (DE).

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, PA, 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).

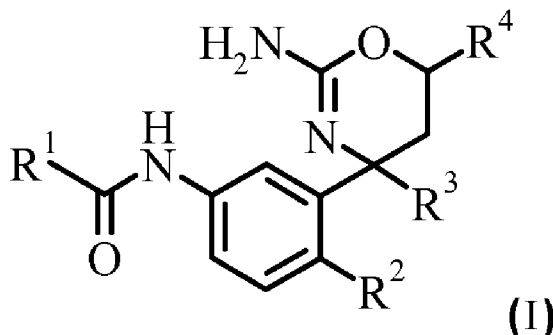
Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

(54) Title: FLUOROMETHYL-5,6-DIHYDRO-4H-[1,3]OXAZINES



(57) Abstract: The present invention provides a compound of formula (I) having BACE1 inhibitory activity, their manufacture, pharmaceutical compositions containing them and their use as therapeutically active substances. The active compounds of the present invention are useful in the therapeutic and/or prophylactic treatment of e.g. Alzheimer's disease.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 30846 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2013/051166	International filing date (<i>day/month/year</i>) 23/01/2013	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 26/01/2012
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

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

This international search report consists of a total of 4 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**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
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

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

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, 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/EP2013/051166

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/12 C07D403/12 C07D413/12 A61K31/535 A61K31/5355
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

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

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	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 examples 1-34	1-28
A	WO 2011/009943 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BADIGER SANGAMESH [IN]; CHEBROLU MURALI [IN]; FREDER) 27 January 2011 (2011-01-27) cited in the application the whole document claims 1-20 ----- -/-	1-28



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier 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

27 March 2013

Date of mailing of the international search report

02/05/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goss, Ilaria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/051166

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 2011/020806 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; SIENA BIOTECH SPA [IT]; ANDREINI MATTEO [IT];) 24 February 2011 (2011-02-24) the whole document claims 1-40	1-28
A	----- WO 2010/128058 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BANNER DAVID [CH]; HILPERT HANS [CH]; HUMM ROL) 11 November 2010 (2010-11-11) cited in the application the whole document -----	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/051166

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	
		PE 15002012 A1 05-11-2012	
		SG 181610 A1 30-07-2012	
		TW 201124408 A 16-07-2011	
		US 2011144097 A1 16-06-2011	
		WO 2011069934 A1 16-06-2011	
WO 2011009943	A1	27-01-2011	AR 077328 A1 17-08-2011
		AU 2010274913 A1 02-02-2012	
		CA 2768980 A1 27-01-2011	
		CN 102471293 A 23-05-2012	
		CO 6491058 A2 31-07-2012	
		CR 20120002 A 15-02-2012	
		CU 20120013 A7 15-04-2012	
		EA 201200174 A1 30-08-2012	
		EP 2456763 A1 30-05-2012	
		JP 2013500247 A 07-01-2013	
		KR 20120039655 A 25-04-2012	
		MA 33450 B1 03-07-2012	
		PE 14402012 A1 06-11-2012	
		SG 177397 A1 28-02-2012	
		TW 201107316 A 01-03-2011	
		US 2011021520 A1 27-01-2011	
		US 2012238560 A1 20-09-2012	
		UY 32799 A 28-02-2011	
		WO 2011009943 A1 27-01-2011	
WO 2011020806	A1	24-02-2011	AR 077935 A1 05-10-2011
		AU 2010285005 A1 09-02-2012	
		CA 2768341 A1 24-02-2011	
		CN 102639516 A 15-08-2012	
		EP 2467368 A1 27-06-2012	
		JP 2013502393 A 24-01-2013	
		KR 20120068870 A 27-06-2012	
		SG 178442 A1 27-04-2012	
		TW 201111373 A 01-04-2011	
		US 2011046122 A1 24-02-2011	
		US 2012214806 A1 23-08-2012	
		WO 2011020806 A1 24-02-2011	
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	

TRADUCCION OFICIAL No. 2014-05-14-264
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Caso 30846

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito

Hans Hilpert, químico, ciudadano suizo
Gustav Bay-Strasse 34
CH-4142 Muenchenstein, Suiza

Roland Humm, ingeniero, ciudadano alemán
Julius-Kibiger-Strasse 12
D-79424 Auggen, Alemania

Thomas Woltering, químico, ciudadano alemán
Jaegerhaeusleweg 57
D-79104 Freiburg, Alemania

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es) único/conjunto de la invención
llamada:

FLUORMETIL-5,6-DIHIDRO-4H-[1,3]OXAZINAS

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
30846 EP	26.01.2012	12152686.7

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)

Se requiere notariación

El presente traspaso es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de este traspaso dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Se requiere notariación

(Ver el otro lado para firmas)

Firmado en Basilea, Suiza, el 27 de enero de 2012

(firma: ilegible)	Hans Hilpert
(firma: ilegible)	Roland Humm
(firma: ilegible)	Thomas Woltering

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

Hans Hilpert, químico
Roland Humm, ingeniero
Thomas Woltering, químico

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conozco personalmente, es auténtica.

Basilea, Suiza 7 de febrero de 2012

No. 1846

Sello Notarial

(firma: ilegible)

Hana Lauener

Cancillería de Estado de la Ciudad de Basilea

Aceptamos este traspaso

Basilea, Suiza, este día 8 de febrero de 2012

F. Hoffmann-La Roche AG

(firma: ilegible)

Antonio Natoli

Titular del poder

(firma: ilegible)

Susanne Amann

Mandatario

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 14 de mayo de 2014, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Assignment

I/WE, the undersigned

Hans Hilpert, chemist, a Swiss citizen
Gustav Bay-Strasse 34
CH-4142 Muenchenstein, Switzerland

Roland Humm, engineer, a German citizen
Julius-Kibiger-Strasse 12
D-79424 Auggen, Germany

Thomas Woltering, chemist, a German citizen
Jaegerhaeusleweg 57
D-79104 Freiburg, Germany

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Fluoromethyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazines

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
30846 EP	26.01.2012	12152686.7

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Notarization required
(Signatures see reverse side)

Signed at Basel, Switzerland on January 27, 2012

<u>Hans Hilpert</u>	Hans Hilpert
<u>Roland Humm</u>	Roland Humm
<u>Thomas Woltering</u>	Thomas Woltering

Legalization

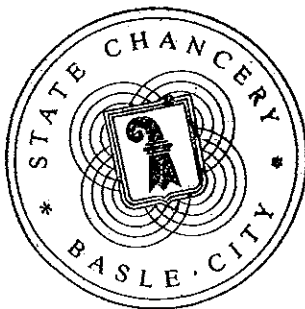
We hereby certify that the signature of the above named

Hans Hilpert, chemist
Roland Humm, engineer
Thomas Woltering, chemist

in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland 7. Feb. 2012

No. 1846

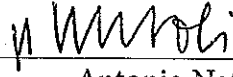


State Chancery of the
Canton of Basle-City
H. Lauener
Hanna Lauener

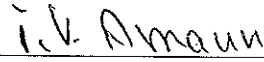
(Further signatures see next side)

We accept this assignment
Basle, Switzerland, this
8th day of February 2012

F. Hoffmann-La Roche AG



Antonio Natoli
Holder of procuration



Susanne Amann
Mandatory