

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-258872- -00001-0000

Fecha: 2014-05-26 16:46:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 20

Señor.

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Y SIENA BIOTECH S.P.A.-Solicitud de
Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "1,3-OXAZINAS COMO
INHIBIDORES DE BACE1 Y/O BACE2".-Clase C07D 265/08.-Expediente
número 13-258.872-

1. Me refiero a mi solicitud de Patente de 31 de octubre de 2013.
2. Debidamente autorizado por mi representado, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante presentar, en forma voluntaria, un nuevo capítulo reivindicatorio que reemplaza el actualmente presentado, el cual consta de **14 reivindicaciones**, y encuentra sustento en dicho capítulo reivindicatorio actualmente presentado, como se describe a continuación:

Nuevas Reivindicaciones	Sustento
1	Encuentra sustento en la reivindicación 1 actualmente presentada.
2	Encuentra sustento en la reivindicación 2 actualmente presentada.
3	Tiene como base la reivindicación 4 actualmente presentada y ha sido modificada con el fin de incluir la materia reclamada en las reivindicaciones 5 a 9 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
4	Corresponde a la reivindicación 10 actualmente presentada.
5	Corresponde a la reivindicación 12 actualmente presentada.
6	Corresponde a la reivindicación 13 actualmente presentada.
7	Corresponde a la reivindicación 14 actualmente presentada.
8	Corresponde a la reivindicación 15 actualmente presentada.

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

9	Corresponde a la reivindicación 16 actualmente presentada.
10	Corresponde a la reivindicación 17 actualmente presentada.
11	Corresponde a la reivindicación 18 actualmente presentada.
12	Corresponde a la reivindicación 20 actualmente presentada.
13	Tiene sustento en la reivindicación 21 actualmente presentada e incluye la materia reclamada en las reivindicaciones 22 y 23.
14	Corresponde a la reivindicación 24 actualmente presentada.

De conformidad con lo anterior, me permito manifestar a ese Despacho que la anterior modificación no amplía de ninguna manera el alcance de la invención tal como fue presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

3. Por otra parte, atentamente me permito allegar los recibos de pago de la tasa establecida para las reivindicaciones adicionales de la solicitud arriba mencionada.

Me permito aclarar que dicho pago corresponde a las reivindicaciones **11 a 14** del capítulo reivindicatorio, el cual deberá ser estudiado junto con la presente solicitud.

4. Anexo me permito presentar:

- (a) Formulario único de correcciones y modificaciones;
- (b) Recibo número 14-0012147, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la modificación correspondiente a la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio antes mencionado;
- (c) Recibo número 14-0012485, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que causan las reivindicaciones adicionales; y
- (d) Copia de las páginas **206 a 220** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 14 reivindicaciones.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

5. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES**

1. Identificación del Trámite

- ☐ Error material
- ☒ **Modificación a una Solicitud en trámite**
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del Solicitante:

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

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

Nombre o Denominación / Nombre o Razón Social Completa

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Nombre Representante Legal

Tipo de Empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☒

Documento de Identificación ☒ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número **39.690.713**

Nacionalidad / País de Constitución	Dirección y Domicilio del Titular	Ciudad
Suiza e Italia	Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza y Strada del Petriccio e Belriguardo 35 I-53100 Siena, Italia.	Basilea y Siena
Dirección Electrónica	Fax	Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del Apoderado:

LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apellidos y Nombre

C.C. 39.690.713
Documento de Identificación

53.215
Tarjeta Profesional

Dirección y Domicilio		Ciudad
Calle 72 No. 5-83 Piso 5º		Bogotá D.C.
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del Trámite

Corrección:

Expediente No. 14-258.872

Aparece _____

Debe ser _____

Modificación:

☒ Modificación al Capítulo Reivindicatorio.

☐ Modificación al Capítulo Descriptivo.

☐ Modificación al Resumen.

☐ Modificación a los Dibujos.

☐ Modificación al Solicitante.

5. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.

☐ Poder, si fuere el caso.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

Nombre y apellidos

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Representante
Apoderado

Firma

C.C. 39.690.713

Tarjeta Profesional 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0012147

Bogotá D.C., Febrero 03 de 2014 - 15:02:04

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	12142	03/02/2014		105.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134961	26/12/2013		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134962	26/12/2013		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134963	26/12/2013		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134964	26/12/2013		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134965	26/12/2013		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134966	26/12/2013		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134967	26/12/2013		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134968	26/12/2013		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134969	26/12/2013		320.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA

128.000.00

128.000.00

\$128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

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 - 15:02:07

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0012485

Bogotá D.C., Febrero 03 de 2014 - 17:05:34

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	12461	03/02/2014		1.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134866	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134867	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134868	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134869	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134870	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134871	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134872	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134873	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134874	26/12/2013		505.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	124.000.00	124.000.00
				\$124.000.00

SON: **CIENTO VEINTICUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

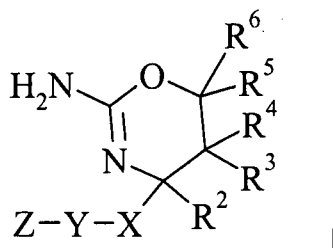
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

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 - 17:05:38

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



5

en la que:

X se elige entre el grupo formado por:

- i) arilo,
- ii) arilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R¹,
- 10 iii) heteroarilo,
- iv) heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R¹ y halogeno-arilo,
- v) cicloalquilo C₃₋₆, y
- vi) cicloalquilo C₃₋₆ sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R¹;

15 Y se elige entre el grupo formado por:

- i) -C=O-NH-,
- ii) -CH₂-,
- iii) -NH-
- iv) -NH-CHR⁷-,
- 20 v) -O-CH₂- y
- vi) está ausente;

Z se elige entre el grupo formado por:

- i) arilo,
- ii) arilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R⁸,
- 25 iii) heteroarilo y
- iv) heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R⁸,
- v) cicloalquilo C₃₋₆,

- vi) cicloalquilo C_{3-6} sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^8 ,
vii) heterociclilo,
viii) heterociclilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^8 ,
ix) alquinilo C_{2-6} ;
- 5 x) alquilo C_{1-6} y
xi) alquilo C_{1-6} sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos individualmente entre R^9 ;
 R^1 se elige entre el grupo formado por:
i) hidrógeno,
ii) halógeno y
- 10 iii) alquilo C_{1-6} ;
 R^2 se elige entre el grupo formado por:
i) hidrógeno,
ii) alquilo C_{1-6} y
iii) halogeno-alquilo C_{1-3} ,
- 15 R^3 se elige entre el grupo formado por:
i) hidrógeno,
ii) halógeno y
iii) alquilo C_{1-6} ,
 R^4 se elige entre el grupo formado por:
- 20 i) hidrógeno,
ii) halógeno y
iii) alquilo C_{1-6} y
 R^5 se elige entre el grupo formado por:
i) hidrógeno y
- 25 ii) alquilo C_{1-6} ,
 R^6 se elige entre el grupo formado por:
i) hidrógeno y
ii) alquilo C_{1-6} ,
 R^7 se elige entre el grupo formado por:
- 30 i) hidrógeno y
ii) alquilo C_{1-6} ,

R⁸ se elige entre el grupo formado por:

- i) halógeno,
- ii) ciano,
- iii) alquilo C₁₋₆,
- 5 iv) halogeno-alquilo C₁₋₆,
- v) alcoxi C₁₋₆,
- vi) halogeno-alcoxi C₁₋₆,
- vii) arilo,
- viii) halogeno-arilo y
- 10 ix) cicloalquilo C₃₋₆; y

R⁹ se elige entre el grupo formado por:

- i) halógeno,
 - ii) ciano,
 - iii) alcoxi C₁₋₆ y
 - 15 iv) halogeno-alcoxi C₁₋₆,
- o sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1,

en el que:

X se elige entre el grupo formado por:

- 20 i) arilo,
- ii) arilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R¹,
- iii) heteroarilo y
- iv) heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R¹,

Y se elige entre el grupo formado por:

- 25 i) -(C=O)-NH-,
- ii) -CH₂-,
- iii) -NH-
- iv) -NH-CHR⁷-,
- v) -O-CH₂- y

- 30 vi) está ausente;

Z se elige entre el grupo formado por:

- 9
- i) arilo,
 - ii) arilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^8 ,
 - iii) heteroarilo y
 - iv) heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^8 ,
 - 5 v) cicloalquilo C_{3-6} ,
 - vi) cicloalquilo C_{3-6} sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^8 ,
 - vii) heterociclilo,
 - viii) heterociclilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^8 y
 - ix) alquinilo C_{2-6} ;
- 10 R^1 se elige entre el grupo formado por:
- i) hidrógeno,
 - ii) halógeno y
 - iii) alquilo C_{1-6} ;
- R^2 se elige entre el grupo formado por:
- 15 i) hidrógeno,
- ii) alquilo C_{1-6} y
 - iii) halogeno-alquilo C_{1-3} ,
- R^3 se elige entre el grupo formado por:
- i) hidrógeno,
 - 20 ii) halógeno y
 - iii) alquilo C_{1-6} ,
- R^4 se elige entre el grupo formado por:
- i) hidrógeno,
 - ii) halógeno y
 - 25 iii) alquilo C_{1-6} y
- R^5 se elige entre el grupo formado por:
- i) hidrógeno y
 - ii) alquilo C_{1-6} ,
- R^6 se elige entre el grupo formado por:
- 30 i) hidrógeno y
- ii) alquilo C_{1-6} ,

R⁷ se elige entre el grupo formado por:

- i) hidrógeno y
- ii) alquilo C₁₋₆ y

R⁸ se elige entre el grupo formado por:

- 5 i) halógeno,
- ii) ciano,
- iii) alquilo C₁₋₆,
- iv) halogeno-alquilo C₁₋₆,
- v) alcoxi C₁₋₆,
- 10 vi) halogeno-alcoxi C₁₋₆,
- vii) arilo,
- viii) halogeno-arilo y
- ix) cicloalquilo C₃₋₆;
- o sus sales farmacéuticamente aceptables.

15

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R² es metilo R³ es F, R⁴ es H, metilo o F, R⁵ es H y R⁶ es H.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que
20 X es arilo sustituido por halógeno.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Y es -NHCH₂-, -NH- o está ausente.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que Z es heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R⁸ o
25 cicloalquilo C₃₋₆.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R⁸ se elige entre el grupo formado por:

- i) halógeno,
- ii) ciano,
- 30 iii) alquilo C₁₋₆ y
- iv) halogeno-alquilo C₁₋₆.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, elegido entre el grupo formado por:

- (S)-4-{5-[(4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-2-fluor-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 5 (4R,5R)-5-fluor-4-[2-fluor-5-(2-metoxi-fenilamino)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (4R,5R)-4-[5-(2-difluormetoxi-fenilamino)-2-fluor-fenil]-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (4R,5R)-5-fluor-4-{2-fluor-5-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-
- 10 [1,3]oxazin-2-ilamina,
- (4R,5R)-5-fluor-4-{2-fluor-5-[(tiofen-3-ilmetil)-amino]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (4R,5R)-5-fluor-4-[2-fluor-5-(2-fluor-bencilamino)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 15 (4R,5R)-4-[5-(ciclopropilmetil-amino)-2-fluor-fenil]-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (4R,5R)-5-fluor-4-{2-fluor-5-[1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (4R,5R)-5-fluor-4-[2-fluor-5-(4-metil-pirazol-1-il)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-
- 20 [1,3]oxazin-2-ilamina,
- (4R,5R)-4-{5-[(4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-2-fluor-fenil}-5-fluor-4,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (4R,5R)-4-{5-[(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-2-fluor-fenil}-5-fluor-4,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 25 (4R,5R)-5-fluor-4-[2-fluor-5-[1-(2-metil-5-trifluormetil-oxazol-4-il)-etilamino]-fenil]-4,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-4-{5-[(4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-2-fluor-fenil}-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-4-{5-[1-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-etilamino]-2-fluor-fenil}-5,5-difluor-4-metil-
- 30 5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,

- (R)-4-{5-[1-(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-etilamino]-2-fluor-fenil}-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina,
 4-[5-(5-cloro-piridin-3-il)-2-fluor-fenil]-4-difluormetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 5 (R)-4-[5-(5-cloro-piridin-3-il)-2-fluor-fenil]-4-difluor-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
 (S)-4-[5-(5-cloro-piridin-3-il)-2-fluor-fenil]-4-difluor-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-metil-4-[3-(3,3,3-trifluor-propoxi)-fenil]-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 10 2-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenilamino]-benzonitrilo,
 (R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-o-tolilamino-fenil)-4,6,6-tri-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 15 (R)-4-(5-ciclopentilamino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
 (R)-4-(3',5'-dicloro-4-fluor-bifenil-3-il)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
 3'-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-6-cloro-4'-
- 20 fluor-bifenil-3-carbonitrilo,
 (R)-4-[5-(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1λ⁶-benzo[b]tiofen-3-il-amino)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
 5-[3-((4R,5R)-2-amino-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-nicotinonitrilo,
- 25 7-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenilamino]-6,7-dihidro-5H-[1]piridina-3-carbonitrilo,
 [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-(3-cloro-6,7-dihidro-5H-[1]-piridin-7-il)-amina,
 8-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-
- 30 fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo,

- 4-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-fenoximetil]-benzonitrilo,
- 3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-N-prop-2-inil-benzamida,
- 5 3-[4-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
- (3-cloro-quinolin-8-il)-amida del ácido (1R,2R)-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-ciclo-propanocarboxílico,
- (3-cloro-quinolin-8-il)-amida del ácido (1S,2S)-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-
- 10 dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-ciclo-propanocarboxílico,
- (6-ciano-tieno[3,2-b]piridin-3-il)-amida del ácido (1R,2R)-2-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-ciclopropanocarboxílico,
- (R)-4-(5-{1-[4-cloro-1-(2,2-difluor-etil)-1H-pirazol-3-il]-etilamino}-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 15 (4R,5R)-4-[5-(3,5-difluor-bencilamino)-2-fluor-fenil]-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-4-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-7-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazin-6-il]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-ilamina,
- (R)-4-[5-(6-cloro-benzooxazol-2-il)-2,4-difluor-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-
- 20 [1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-{2-fluor-5-[1-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-etilamino]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-{2-fluor-5-[1-(2-metil-5-trifluormetil-oxazol-4-il)-etilamino]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-ilamina,
- 25 (R)-5,5-difluor-4-{2-fluor-5-[(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-4-[5-(ciclopropilmetil-amino)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(tetrahydro-furan-3-ilamino)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-
- 30 [1,3]oxazin-2-ilamina,

- (R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(oxetan-3-ilamino)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-{2-fluor-5-[(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-amino]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 5 (R)-5,5-difluor-4-{2-fluor-5-[1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-4-[5-(5-cloro-piridin-3-il)-2,4-difluor-fenil]-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-metil-4-[3-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 10 (R)-5,5-difluor-4-metil-4-[2-(4-metil-bencil)-3H-benzo-imidazol-5-il]-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-[5-fluor-2-(4-metoxi-bencil)-1H-indol-6-il]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 15 (R)-5,5-difluor-4-[5-fluor-2-(4-metil-bencil)-3H-indol-6-il]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(2-metoxi-fenilamino)-fenil]-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(2-trifluormetil-fenilamino)-fenil]-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 20 (R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(6-trifluormetil-piridin-2-il-amino)-fenil]-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(3-fenil-ciclopentilamino)-fenil]-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 25 (R)-4-[5-(5-cloro-piridin-3-il)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-4-[2-(4-etil-bencil)-3H-benzoimidazol-5-il]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-4-[5-((RS)-2,2-difluor-ciclopropilmetoxi)-fenil]-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 30

- (R)-4-[1-(3-etinil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-4-(2,4-difluor-5-pirimidin-5-il-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 5 (R)-4-[5-(2-cloro-fenilamino)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (S)-4-(5-ciclopentilamino-2-fluor-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-4-[3-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 10 (R)-4-(3-ciclopropilmetoxi-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina y
- (3-cloro-quinolin-8-il)-amida del ácido (1S,2S)-rel-2-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-ciclopropanocarboxílico;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, elegido entre el grupo formado por:
- (S)-4-{5-[(4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-2-fluor-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (4R,5R)-4-[5-(2-difluormetoxi-fenilamino)-2-fluor-fenil]-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-
- 20 [1,3]oxazin-2-ilamina,
- (4R,5R)-4-[5-(ciclopropilmetil-amino)-2-fluor-fenil]-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (4R,5R)-4-{5-[(4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-2-fluor-fenil}-5-fluor-4,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 25 (4R,5R)-4-{5-[(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-2-fluor-fenil}-5-fluor-4,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (4R,5R)-5-fluor-4-[2-fluor-5-(2-fluor-bencilamino)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (4R,5R)-5-fluor-4-[2-fluor-5-(2-metoxi-fenilamino)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-
- 30 [1,3]oxazin-2-ilamina,

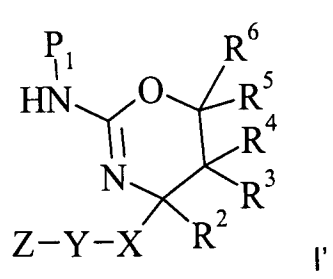
- (4R,5R)-5-fluor-4-[2-fluor-5-(4-metil-pirazol-1-il)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (4R,5R)-5-fluor-4-{2-fluor-5-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 5 (4R,5R)-5-fluor-4-{2-fluor-5-[(tiofen-3-ilmetil)-amino]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (4R,5R)-5-fluor-4-{2-fluor-5-[1-(2-metil-5-trifluormetil-oxazol-4-il)-etilamino]-fenil}-4,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (4R,5R)-5-fluor-4-{2-fluor-5-[1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 10 (R)-4-(2,4-difluor-5-pirimidin-5-il-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-4-(3',5'-dicloro-4-fluor-bifenil-3-il)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 15 (R)-4-(5-{1-[4-cloro-1-(2,2-difluor-etil)-1H-pirazol-3-il]-etilamino}-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-4-(5-ciclopentilamino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-4-[3-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 20 (R)-4-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-7-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazin-6-il]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-4-[5-(1,1-dioxi-2,3-dihidro-1H-1λ6-benzo[b]tiofen-3-il-amino)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 25 (R)-4-[5-(2-cloro-fenilamino)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-4-[5-(5-cloro-piridin-3-il)-2,4-difluor-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-4-[5-(5-cloro-piridin-3-il)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 30 [1,3]oxazin-2-ilamina,

- (R)-4-[5-(6-cloro-benzooxazol-2-il)-2,4-difluor-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-4-[5-(ciclopropilmetil-amino)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 5 (R)-4-{5-[(4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-2-fluor-fenil}-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-4-{5-[1-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-etilamino]-2-fluor-fenil}-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-4-{5-[1-(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-etilamino]-2-fluor-fenil}-5,5-difluor-4-metil-5,6-
- 10 dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-o-tolilamino-fenil)-4,6,6-tri-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(2-metoxi-fenilamino)-fenil]-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 15 (R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(2-trifluormetil-fenilamino)-fenil]-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(3-fenil-ciclopentilamino)-fenil]-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(6-trifluormetil-piridin-2-il-amino)-fenil]-4,6,6-trimetil-5,6-
- 20 dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(oxetan-3-ilamino)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(tetrahidro-furan-3-ilamino)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 25 (R)-5,5-difluor-4-[5-fluor-2-(4-metoxi-bencil)-1H-indol-6-il]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-[5-fluor-2-(4-metil-bencil)-3H-indol-6-il]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-{2-fluor-5-[(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-
- 30 4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,

- (R)-5,5-difluor-4-{2-fluor-5-[(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-amino]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-{2-fluor-5-[1-(2-metil-5-trifluormetil-oxazol-4-il)-etilamino]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 5 (R)-5,5-difluor-4-{2-fluor-5-[1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-{2-fluor-5-[1-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-etilamino]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-metil-4-[2-(4-metil-bencil)-3H-benzo-imidazol-5-il]-5,6-dihidro-4H-
- 10 [1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-metil-4-[3-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (S)-4-(5-ciclopentilamino-2-fluor-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-(3-
- 15 cloro-6,7-dihidro-5H-[1]-piridin-7-il)-amina,
- 2-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenilamino]-benzonitrilo,
- 3'-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-6-cloro-4'-fluor-bifenil-3-carbonitrilo,
- 20 3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-N-prop-2-inil-benzamida,
- 4-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-fenoximetil]-benzonitrilo,
- 5-[3-((4R,5R)-2-amino-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-
- 25 nicotinonitrilo,
- 7-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenilamino]-6,7-dihidro-5H-[1]piridina-3-carbonitrilo y
- 8-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo,
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, elegido entre el grupo formado por:
- (4R,5R)-4-[5-(ciclopropilmetil-amino)-2-fluor-fenil]-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 5 (4R,5R)-4-{5-[(4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-2-fluor-fenil}-5-fluor-4,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (4R,5R)-4-{5-[(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-2-fluor-fenil}-5-fluor-4,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-ilamina,
- [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-(3-cloro-6,7-dihidro-5H-[1]-piridin-7-il)-amina,
- 10 5-[3-((4R,5R)-2-amino-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-nicotinonitrilo y
- 7-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenilamino]-6,7-dihidro-5H-[1]piridina-3-carbonitrilo.

- 15 11. Un proceso de obtención un compuesto de la fórmula I definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I' para formar un compuesto de la fórmula I



- 20 en la que X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 y P1 es un grupo protector de amino.

12. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

13. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1-9 para el uso como sustancia terapéuticamente activa destinada al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracterizados por niveles elevados de β-amiloides y/o oligómeros de β-amiloides y/o placas de β-amiloides y otros depósitos o la enfermedad de Alzheimer, la diabetes o la diabetes de tipo 2, la esclerosis lateral
- 25

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.

14. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un vehículo (excipiente) farmacéuticamente aceptable y/o una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.