



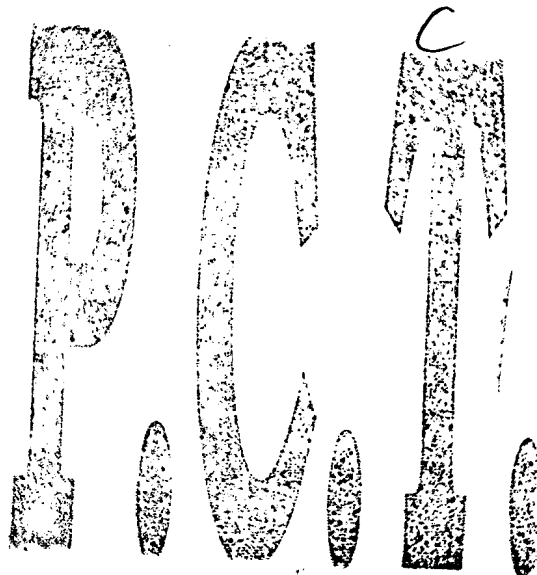
No. 13-258872- -00000-0000

Fecha: 2013-10-31 16:58:51
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 9



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"1,3-OXAZINAS COMO INHIBIDORES DE BACE1 Y/O BACE2".**

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

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

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

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

22. BOGOTÁ, D.C. _____

5 OCT 2013



No. 13-258872- -00000-0000

Fecha: 2013-10-31 16:58:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

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/EP2012/058707	Fecha 11/05/12
Publicación Internacional No.		WO 2012/156284 A1	Fecha 22/11/12
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:		
"1,3-OXAZINAS COMO INHIBIDORES DE BACE1 Y/O BACE2"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 265/08			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Y SIENA BIOTECH S.P.A			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza y Strada del Petriccio e Belriguardo 35 I-53100 Siena, Italia.	
CIUDAD		Basilea y Siena	
DEPARTAMENTO/ESTADO		Suiza e Italia	
PAÍS DE RESIDENCIA		Suiza e Italia	
Nº. TELÉFONO		3264270	
E-MAIL		notificacionespatentes@lloredacamacho.com	
NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN		Suiza e Italia	
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. HILPERT		Hans	Suiza
2. NARQUIZIAN		Robert	Francia
3. PINARD		Emmanuel	Francia
4. POLARA		Alessandra	Italia
5. ROGERS-EVANS		Mark	Reino Unido
6. WOLTERING		Thomas	Alemania
7. WOSTL		Wolfgang	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.
Francia		Zaessingue	2. 37 rue de Wahlbach, F-68130 Zaessingue, Francia.
Francia		Linsdorf	3. 7, rue de Pujo, F-68480 Linsdorf, Francia.
Suiza		Basel.	4. Sattelgasse 2 CH-4051 Basel, Suiza.
Suiza		Bottmingen	5. Rosenweg 6 CH-4103 Bottmingen, Suiza.
Alemania		Freiburg	6. Jaegerhaeusleweg 57, 79104 Freiburg, Alemania.
Alemania		Grenzach-Wyhlen	7. Im Strick 2, 79639 Grenzach-Wyhlen, 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	
CIUDAD		Bogotá	
PAÍS		Colombia	
No. TELÉFONO		3264270	
E-MAIL		notificacionespatentes@lloredacamacho.com	
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	11166208.6	11/05/16
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. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ 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° 13-100841	Fecha 07-10-2013	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
 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		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en castellano				
1. ☒ Descripción N° de folios: 205		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 31		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: 13 / 10 / 31 / AAAA MM DD	Recorrido: 3
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicator:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-258872-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

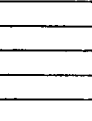
Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
☒ 7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

El CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 9 ARCHIVOS:
9 EN FORMATO P.D.F, LOS CUALES FUERON PROCESADOS.

UBICADO EN EL FOLIO 3.

Ce

 CENTRO DE ASESORIA PROFESIONAL		TIPO DE SERVICIO: _____ CLIENTE: _____ SUPERVISOR: _____ NOMBRE DEL OPERARIO: _____ NOMBRE DEL INTERVENIENTE DEL CONTRATO: _____ FECHA: _____ REGIONAL: _____ UBICACIÓN: _____ SUCURSAL: _____																																																							
FORMATO DE INFORME DE SUPERVISION FT - GO - 06 VERSION: 04 FECHA DE APROBACION: 01-oct-12		GESTION DE SERVICIOS Y OPERACIONES																																																							
ESCALA DE CALIFICACION 5 = Excelente 4 = Sobresaliente 3 = Aceptable 2 = Insuficiente 1 = Deficiente Raya al Centro (-) = No Aplica																																																									
CUALIDADES PROPIAS DEL PERSONAL																																																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">DESCRIPCION</td> <td style="width: 50%;">Calif</td> </tr> <tr> <td>Colaboración - Disciplina</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sentido de pertenencia</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Trabajo en equipo</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Identificación (carnet y ARP)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Conocimiento SGC</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Uso de elementos de protección</td> <td></td> </tr> </table>		DESCRIPCION	Calif	Colaboración - Disciplina		Sentido de pertenencia		Trabajo en equipo		Identificación (carnet y ARP)		Conocimiento SGC		Uso de elementos de protección		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">DESCRIPCION</td> <td style="width: 50%;">Calif</td> </tr> <tr> <td>Estado de Uniforme</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Estado de Zapatos</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Presentación general</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Puntualidad - responsabilidad</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Iniciativa - Compromiso</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Actitud frente al servicio</td> <td></td> </tr> </table>		DESCRIPCION	Calif	Estado de Uniforme		Estado de Zapatos		Presentación general		Puntualidad - responsabilidad		Iniciativa - Compromiso		Actitud frente al servicio																											
DESCRIPCION	Calif																																																								
Colaboración - Disciplina																																																									
Sentido de pertenencia																																																									
Trabajo en equipo																																																									
Identificación (carnet y ARP)																																																									
Conocimiento SGC																																																									
Uso de elementos de protección																																																									
DESCRIPCION	Calif																																																								
Estado de Uniforme																																																									
Estado de Zapatos																																																									
Presentación general																																																									
Puntualidad - responsabilidad																																																									
Iniciativa - Compromiso																																																									
Actitud frente al servicio																																																									
CALIDAD DEL SERVICIO																																																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">DESCRIPCION</td> <td style="width: 50%;">Calif</td> </tr> <tr> <td>Vidrios Internos</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Vidrios Externos</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Vidrios Altos</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Entradas</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fachada</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Jardines Internos</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Jardines Externos</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Plantas tipo Oficina</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cronograma de Trabajo</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Vestier</td> <td></td> </tr> <tr> <td>OTROS ELEMENTOS A EVALAR</td> <td></td> </tr> </table>		DESCRIPCION	Calif	Vidrios Internos		Vidrios Externos		Vidrios Altos		Entradas		Fachada		Jardines Internos		Jardines Externos		Plantas tipo Oficina		Cronograma de Trabajo		Vestier		OTROS ELEMENTOS A EVALAR		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">DESCRIPCION</td> <td style="width: 50%;">Calif</td> </tr> <tr> <td>Pisos</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alfombras</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Escaleras</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Baños</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cocina</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Paredes - Columnas</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Equipos de Oficina</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Muebles y Enseres</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Parqueadero</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sotanos</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ascensores</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Deposito de Basura</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Almacenamiento de insumos</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lamparas</td> <td></td> </tr> </table>		DESCRIPCION	Calif	Pisos		Alfombras		Escaleras		Baños		Cocina		Paredes - Columnas		Equipos de Oficina		Muebles y Enseres		Parqueadero		Sotanos		Ascensores		Deposito de Basura		Almacenamiento de insumos		Lamparas	
DESCRIPCION	Calif																																																								
Vidrios Internos																																																									
Vidrios Externos																																																									
Vidrios Altos																																																									
Entradas																																																									
Fachada																																																									
Jardines Internos																																																									
Jardines Externos																																																									
Plantas tipo Oficina																																																									
Cronograma de Trabajo																																																									
Vestier																																																									
OTROS ELEMENTOS A EVALAR																																																									
DESCRIPCION	Calif																																																								
Pisos																																																									
Alfombras																																																									
Escaleras																																																									
Baños																																																									
Cocina																																																									
Paredes - Columnas																																																									
Equipos de Oficina																																																									
Muebles y Enseres																																																									
Parqueadero																																																									
Sotanos																																																									
Ascensores																																																									
Deposito de Basura																																																									
Almacenamiento de insumos																																																									
Lamparas																																																									
INSUMOS DE ASEO Y CAFETERIA																																																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">DESCRIPCION</td> <td style="width: 50%;">Calif</td> </tr> <tr> <td>Limpieza Implementos Aseo</td> <td></td> </tr> </table>		DESCRIPCION	Calif	Limpieza Implementos Aseo		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">DESCRIPCION</td> <td style="width: 50%;">Calif</td> </tr> <tr> <td>Uso Adecuado de insumos</td> <td></td> </tr> </table>		DESCRIPCION	Calif	Uso Adecuado de insumos																																															
DESCRIPCION	Calif																																																								
Limpieza Implementos Aseo																																																									
DESCRIPCION	Calif																																																								
Uso Adecuado de insumos																																																									
ESTADO DE LA MAQUINARIA Y EQUIPO ASIGNADOS B = Bueno R = Regular M = malo C = conforme NC = No Conforme																																																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">DESCRIPCION</td> <td style="width: 50%;">ESTADO</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">OBSERVACIONES</td> <td>B M R</td> </tr> <tr> <td></td> </tr> <tr> <td>ACCESORIOS</td> <td></td> </tr> <tr> <td>DESCRIPCION</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>C NC</td> </tr> </table>		DESCRIPCION	ESTADO	OBSERVACIONES	B M R		ACCESORIOS		DESCRIPCION			C NC	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">DESCRIPCION</td> <td style="width: 50%;">M R B</td> </tr> <tr> <td>MAQUINARIA Y EQUIPO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MARCA</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Manejo de Maquinaria</td> <td></td> </tr> </table>		DESCRIPCION	M R B	MAQUINARIA Y EQUIPO		MARCA		Manejo de Maquinaria																																				
DESCRIPCION	ESTADO																																																								
OBSERVACIONES	B M R																																																								
ACCESORIOS																																																									
DESCRIPCION																																																									
	C NC																																																								
DESCRIPCION	M R B																																																								
MAQUINARIA Y EQUIPO																																																									
MARCA																																																									
Manejo de Maquinaria																																																									
ESTADO DE LA MAQUINARIA Y EQUIPO ASIGNADOS C = conforme NC = No Conforme																																																									
OBSERVACIONES REALIZADAS POR SUPERVISOR O CLIENTE																																																									
FIRMA OPERARIO		FIRMA SUPERVISOR																																																							
OPERARIO		SUPERVISOR																																																							

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2013-10-07-522
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Caso 27315

Traspaso

Fotocopia fiel

Yo/Nosotros, el suscrito

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

Robert Naquizian, químico, ciudadano francés
37 rue de Wahlbach
F-68130 Zaessingue, Francia

Emmanuel Pinard, químico, ciudadano francés
7, rue de Pujo
F-68480 Linsdorf, Francia

Alessandra Polara, química, ciudadana italiana
Sattelgasse 2
CH-4051 Basilea, Suiza

Mark Rogers-Evans, químico, ciudadano británico
Rosenweg 6
CH-4103 Bottmingen, Suiza

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

Wolfgang Wostl, químico, ciudadano alemán
Im Strick 2

D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania

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

1,3-OXAZINAS COMO INHIBIDORES DE BACE1 Y/O BACE2

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

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
27315 EP	16.05.2011	11166208.6

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 notarización

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

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

En virtud de este traspaso dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a

reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmado en Basilea, Suiza, el 02 de marzo de 2012

(firma: ilegible)	Hans Hilpert
(firma: ilegible)	Robert Naquizian
(firma: ilegible)	Emmanuel Pinard
(firma: ilegible)	Alessandra Polara
(firma: ilegible)	Mark Rogers-Evans
(firma: ilegible)	Thomas Woltering
(firma: ilegible)	Wolfgang Wostl

Legalización

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

Hans Hilpert, químico
Robert Naquizian, químico
Emmanuel Pinard, químico
Alessandra Polara, químico
Mark Rogers-Evans, químico
Thomas Woltering, químico
Wolfgang Wostl, químico

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

Basilea, Suiza 20 de marzo de 2012

No. 3978

Sello Notarial

(firma: ilegible)
Helena Schaffner

Aceptamos este traspaso
Basilea, Suiza, este día 20 de marzo de 2012
F. Hoffmann-La Roche AG
(firma: Ilegible) (firma: Ilegible)
Antonio Natoli Susanne Amann
Titular del poder Mandatario

Fotocopia fiel:

Basilea (Suiza), este día 23 (veintitrés) de agosto de 2013 (dos mil trece).

Sello notarial

BV 706/2013

(firma: Ilegible)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Confederación Suiza, Cantón de la Ciudad de Basilea
Este documento oficial
2. ha sido firmado por Dr. iur. Christoph Nertz
3. actuando como Notario Público
4. y certificado por el sello de Nertz Christoph

Certificado

- | | |
|--|-----------------------|
| 5. en Basilea | 6. el 26.08.2013 |
| 7. por la Oficina de Legalizaciones del Cantón de la Ciudad de Basilea | |
| 8. No. 12947 | Impuesto CHF 20.00 |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma: (ilegible) |
| Cancillería de Estado | Hanna Lauener |
| de la Ciudad de Basilea | |

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 7 de octubre de 2013, 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

For true photocopy

I/WE, the undersigned

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

Robert Narquizian, chemist, a French citizen
37 rue de Wahlbach
F-68130 Zaessingue, France

Emmanuel Pinard, chemist, a French citizen
7, rue de Pujo
F-68480 Linsdorf, France

Alessandra Polara, chemist, an Italian citizen
Sattelgasse 2
CH-4051 Basel, Switzerland

Mark Rogers-Evans, chemist, a British citizen
Rosenweg 6
CH-4103 Bottmingen, Switzerland

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

Wolfgang Wostl, chemist, a German citizen
Im Strick 2
D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

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

1,3-Oxazines as BACE1 and/or BACE2 inhibitors

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

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
27315 EP	16.05.2011	11166208.6

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)

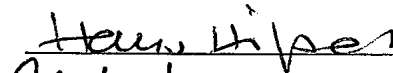
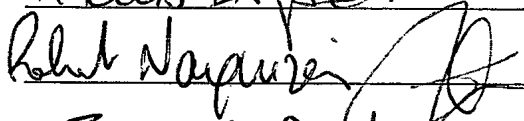
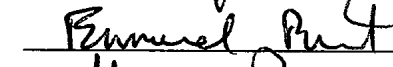
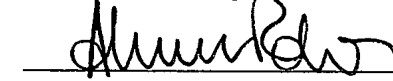
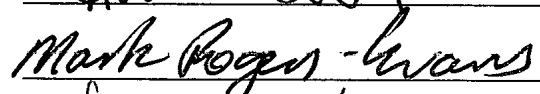
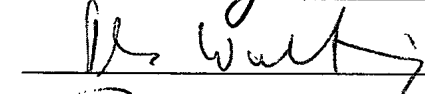
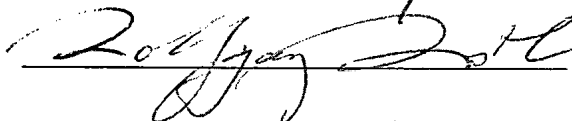
Notarization required
(Signatures see reverse side)

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

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

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

Signed at Basel, Switzerland on March 02, 2012

	Hans Hilpert
	Robert Narquizian
	Emmanuel Pinard
	Alessandra Polara
	Mark Rogers-Evans
	Thomas Woltering
	Wolfgang Wostl

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

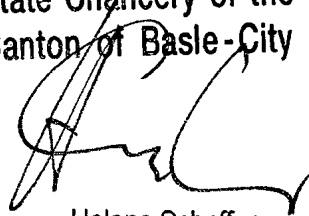
Hans Hilpert, chemist
Robert Narquizian, chemist
Emmanuel Pinard, chemist
Alessandra Polara, chemist
Mark Rogers-Evans, chemist
Thomas Woltering, chemist
Wolfgang Wostl, chemist

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

Basle, Switzerland 20. März 2012

No. 3978

State Chancery of the
Canton of Basle-City


Helena Schaffner



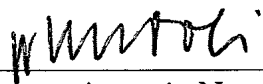
7

We accept this assignment

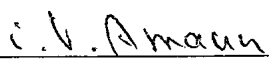
Basle, Switzerland, this

20 day of March 2012

F. Hoffmann-La Roche AG



Antonio Natoli
Holder of procuration



Susanne Amann
Mandatory

For true photocopy:

B a s e l (Switzerland), this 23rd (twenty-third) day of August 2013 (two thousand and thirteen).

BV 700.013

H. G. Nertz

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country Land Swiss Confederation, Canton of Basel-City
Schweizerische Eidgenossenschaft, Kanton Basel-Stadt

This public document
Diese öffentliche Urkunde

2. has been signed by Dr. iur. Christoph Nertz
ist unterschrieben von

3. acting in the capacity of notary public
in seiner Eigenschaft als

4. bears the stamp/seal of Nertz Christoph
Sie ist versehen mit dem
Stempel/Siegel des/der

Certified / Bestätigt

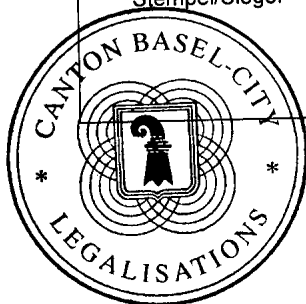
5. at / in Basel 6. the / am 26.08.2013

7. by the Legalisation Office of the Canton of Basel-City
durch das Beglaubigungsbüro des Kantons Basel-Stadt

8. No. / Nr. 12947 tax / Taxe CHF 20.00

9. stamp/seal Hanna Lauener
Stempel/Siegel Unterschrift

H. Lauener



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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 100841
		Bogotá D.C., Octubre 07 de 2013 - 16:44:19

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.	NI 830.022.145
-----------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	590198733	07/10/2013	13.481.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00 500.000.00
			===== \$500.000.00 =====

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
-****-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-258872- -00000-0000
Fecha: 2013-10-31 16:58:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9



No. 13-258872- -00000-0000

Fecha: 2013-10-31 16:58:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

A

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 ☐

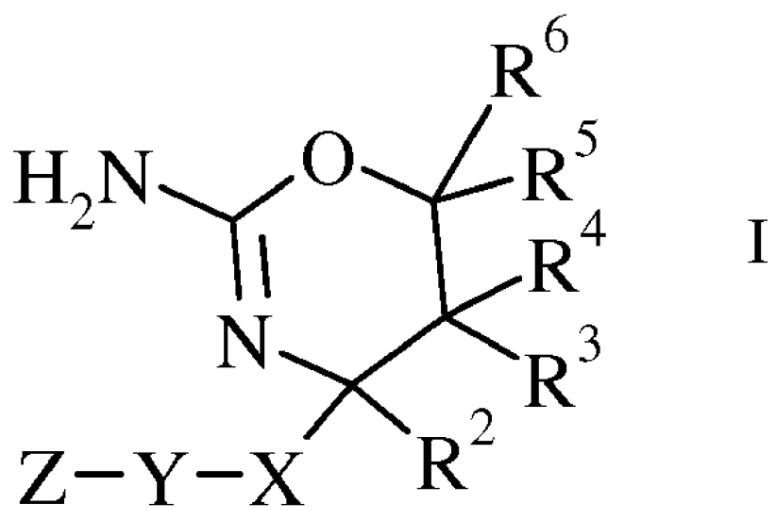
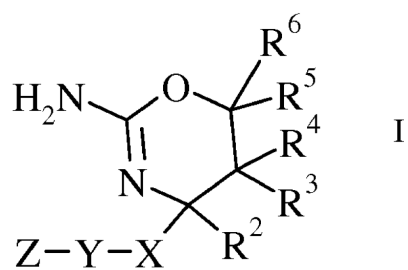
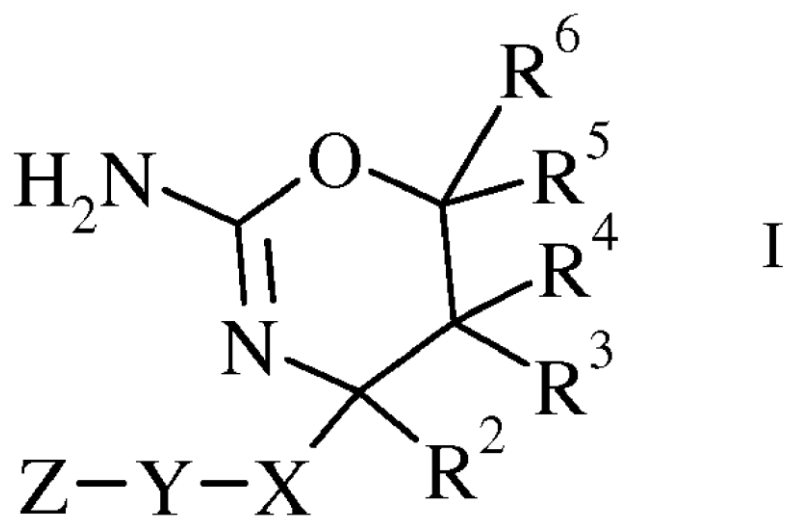
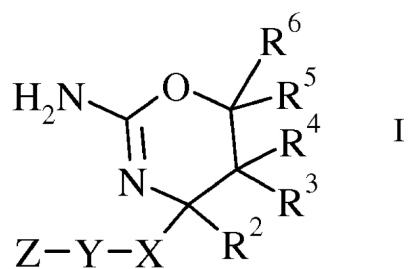
(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	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)

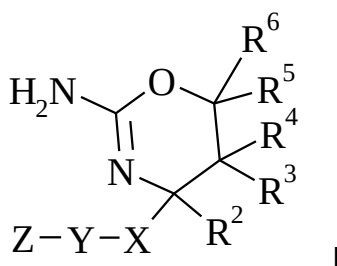
☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



1,3-OXAZINAS COMO INHIBIDORES DE BACE1 Y/O BACE2

RESUMEN -OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula I:



que tienen actividad inhibidora de la BACE1 y/o de la BACE2, su obtención, composiciones farmacéuticas que los 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 y de la diabetes de tipo 2.

SECTOR: Industria farmacéutica; compuestos derivados de 5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilaminas, como inhibidores de la BACE1 y/o de la BACE2, procesos para su obtención y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

1,3-OXAZINAS COMO INHIBIDORES DE BACE1 Y/O BACE2

Técnica anterior

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 revertir 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 aminoáci-

dos. 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).

La diabetes de tipo 2 (T2D) tiene por causa la resistencia a la insulina y la secreción inadecuada de insulina en las células beta del páncreas, lo cual conduce a un mal control de la glucosa en la sangre y a la hiperglucemia (M. Prentki & C.J. Nolan, "Islet beta-cell failure in type 2 diabetes", J. Clin. Investig. 116(7), 1802-1812, 2006). Los pacientes de T2D corren un mayor riesgo de enfermedades microvasculares y macrovasculares y de un abanico de complicaciones afines, incluidas la nefropatía diabética, la retinopatía y las enfermedades cardiovasculares. En el año 2000 se ha estimado que 171 millones de personas tienen esta patología, esperándose que este cuadro se doblará en el año 2030 (S. Wild, G. Roglic, A. Green, R. Sicree & H. King, "Global prevalence of diabetes", Diabetes Care 27(5), 1047-1053, 2004), lo cual convierte a la diabetes en un problema im-

portante de la sanidad. El riesgo de prevalencia de la T2D viene asociado con un estilo de vida cada vez más sedentario y la ingestión de alimentos muy energéticos por parte de la población mundial (P. Zimmet, K.G.M.M. Alberti & J. Shaw, “Global and societal implications of the diabetes epidemic”, *Nature* 414, 782-787, 5 2001).

El fallo de las células β y el consiguiente declive dramático de la secreción de la insulina y la hiperglucemia marcan el inicio de la T2D. Los tratamientos más habituales no impiden la pérdida de la masa de células β , que caracteriza a la T2D manifiesta. Sin embargo, los desarrollos recientes de análogos de GLP-1, 10 gastrina y otros agentes indican que es posible conseguir la preservación y proliferación de las células β , lo cual conduce a una mejor tolerancia de la glucosa y una menor progresión hacia la T2D manifiesta (L.L. Baggio & D.J. Drucker, “Therapeutic approaches to preserve islet mass in type 2 diabetes”, *Annu. Rev. Med.* 57, 265-281, 2006).

15 Se ha identificado la Tmem27 como una proteína que fomenta la proliferación de las células beta (P. Akpinar, S. Kuwajima, J. Krützfeldt, M. Stoffel, “Tmem27: A cleaved and shed plasma membrane protein that stimulates pancreatic β cell proliferation”, *Cell. Metab.* 2, 385-397, 2005) y la secreción de insulina (K. Fukui, Q. Yang, Y. Cao, N. Takahashi y col., “The HNF-1 target Collectrin controls 20 insulin exocytosis by SNARE complex formation”, *Cell. Metab.* 2, 373-384, 2005). La Tmem27 es una glucoproteína de membrana de 42 kDa que constitutivamente se desprende de la superficie de las células β , como resultado de la degradación de la Tmem27 celular de longitud completa. La sobreexpresión de la Tmem27 en ratones transgénicos aumenta la masa de células β y mejora la tolerancia a la 25 glucosa en un modelo DIO de diabetes. Además, el siRNA “knockout” de Tmem27 en un ensayo de proliferación de células β en roedores (p.ej. empleando células

INS1e) reduce la velocidad de proliferación, lo cual indica que la Tmem27 desempeña un papel en el control de la masa de células β .

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

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

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

para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la inhibición de la BACE2, por ejemplo la diabetes de tipo 2.

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
5 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
10 (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,
15 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 el glioblastoma multiforme (E-MEXP-2576, [http://www.ebi.ac.uk/microarray-as/aer/result?queryFor=PhysicalArray Design&aAccession=A-MEXP-258](http://www.ebi.ac.uk/microarray-as/aer/result?queryFor=PhysicalArray+Design&aAccession=A-MEXP-258)), la artritis reumatoide (Ungethuem, U. y col., GSE2053), la
20 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),
25 965-77, 15 de marzo de 2006. Epub de 8 de febrero de 2006), el mieloma múltiple (Kihara, Y. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106(51), 21807-12, 22 de diciembre de 2009), el melanoma maligno (Talantov, D. y col., Clin. Cancer Res. 11(20),

7234-42, 15 de octubre de 2005), el síndrome de Sjogren (Basset, C. y col., Scand. J. Immunol. 51(3), 307-11, marzo de 2000), el lupus eritematoso (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
5 (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 septiembre de 2009), las enfermedades autoinmunes-inflamatorias (Woodard-Grice, A.V. y col., J. Biol. Chem. 283(39), 26364-73, 26 de septiembre de 2008. Epub de 23 de julio
10 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. Kardiol. 93(11), 855-63, noviembre de 2004), las enfermedades cardio-
15 vasculares, por ejemplo el infarto de miocardio y la apoplejía (Maugeri, N. y col., Srp. Arh. Celok. Lek. 138 supl. 1, 50-2, enero de 2010) y la enfermedad de Graves (Kiljański, J. y col., Thyroid. 15(7), 645-52, julio de 2005).

La presente invención proporciona nuevos compuestos de la fórmula I, su obtención, medicamentos basados en un compuesto de la invención y su produc-
20 ción 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 y la diabetes de tipo 2. 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,
25 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

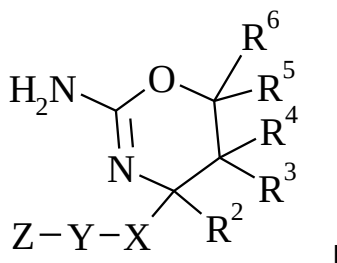
Huntington, la miositis de cuerpos de inclusión (IBM), las reacciones inflamatorias, el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Kostmann, el lupus eritematoso, la miofascitis macrofágica, la artritis juvenil idiopática, la artritis granulomatosa, el melanoma maligno, el mieloma múltiple, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjogren, la ataxia espinocerebelar 1, la ataxia espinocerebelar 7, la enfermedad de Whipple y la enfermedad de Wilson. Los nuevos compuestos de la fórmula I tienen propiedades farmacológicas mejoradas.

Ámbito de la invención

La presente invención proporciona 5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilaminas, que tienen propiedades inhibitoras de la BACE1 y/o de la BACE2, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como sustancias terapéuticamente activas.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



cuyos sustituyentes y variables tienen los significados definidos a continuación y en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los presentes compuestos 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. Y/o los presentes compuestos tienen actividad inhibitora de la BACE2 y por ello pue-

den utilizarse para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos, tales como la diabetes de tipo 2 y otros trastornos metabólicos.

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 y/o de la BACE2, por ejemplo de la enfermedad de Alzheimer y la diabetes de tipo 2. 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 indique de otro modo, los siguientes términos empleados en esta solicitud, incluidas la descripción y las reivindicaciones, tienen los significados que se definen 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), iso-

pentilo, 2-etil-propilo, 2-metil-propilo, 1,2-dimetil-propilo y similares. El término “alquilo C_{1-3} ”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo que puede ser de cadena lineal o ramificada, dicho grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Un “alquilo C_{1-6} ” especial es el “alquilo C_{1-3} ”. Son ejemplos
5 específicos el metilo y el etilo. Es muy específico el metilo.

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

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

El término “halógeno”, solo o en combinación con otros grupos, indica cloro (Cl), yodo (I), flúor (F) y bromo (Br). Un “halógeno” particular es el Cl y F. Un
20 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, o múltiples anillos condensados que totalizan de 6 a 14 átomos, en particular de 6 a 10
25 átomos en el anillo y contienen 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, en particular N y O, en dicho grupo por lo menos un anillo heterocíclico es aromático. Los ejemplos de “heteroarilo” incluyen al benzofurilo, ben-

zoimidazolilo, 1H-benzoimidazolilo, 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]piridinilo y similares. Son grupos “heteroarilo” especiales el 1H-indol-6-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 2H-pirazol-3-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3H-benzoimidazol-5-ilo, 3H-indol-6-ilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridin-5-ilo, benzooxazol-2-ilo, isoxazol-3-ilo, oxazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, quinolin-8-ilo, tieno[3,2-b]piridin-3-ilo, tiofen-2-ilo o tiofen-3-ilo.

El término “heterociclilo”, solo o en combinación con otros grupos, indica un sistema cíclico monovalente saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 9 átomos en el anillo, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos elegido entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Bicíclico indica que está formado por dos ciclos que tienen en común dos átomos del anillo, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace sencillo o una cadena de uno o de dos átomos de anillo. Son ejemplos de heterociclilo saturado monocíclico el azetidino, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-tienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo, o oxazepanilo. Son ejemplos de heterociclilo saturado bicíclico el 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-bi-ciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo o 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo. Son ejemplos de heterociclilo parcialmente insaturado el dihidrofurilo, imidazolinilo, di-hidrooxazolilo, tetrahidropiridinilo o dihidropiranilo. Son grupos “heterociclilo” específicos el oxetanilo, tetrahidrofuranilo, 5,6,7,8-tetrahidro-

quinolin-5-ilo, 5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-5-ilo y similares. Son específicos el oxetan-3-ilo o el tetrahydro-furan-3-ilo.

El término “alcoxi C_{1-6} ”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto -O-alquilo C_{1-6} que puede ser lineal o ramificado, tener una ramificación
5 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 C_{1-6} ” particulares los que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Es específico el metoxi.

10 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. Un “halogeno-alcoxi C_{1-6} ” particular es el fluor-alcoxi C_{1-6} . Son ejemplos específicos el difluormetoxi y el trifluormetoxi.

El término “cicloalquilo C_{3-6} ”, solo o en combinación con otros grupos, in-
15 dica un grupo hidrocarburo saturado monovalente, monocíclico o bicíclico, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo, en especial un grupo hidrocarburo saturado monovalente monocíclico de 3 a 5 átomos de carbono. Bicíclico indica que está formado por dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbono en común, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace senci-
20 llo o una cadena de uno o dos átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo C_{3-6} particulares son monocíclicos. Son ejemplos de ello el ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Son ejemplos de cicloalquilo bicíclico el biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo o adamantanilo. Son grupos “cicloalquilo C_{3-6} ” particulares el ciclopropilo o ciclopentilo.

25 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 alquínilo C_{2-6} incluyen al etinilo y propinilo. Un ejemplo específico es el propinilo.

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
5 ejemplos de restos arilo incluyen al fenilo y naftilo. Un “arilo” específico es el fenilo.

El término “halogeno-arilo”, solo o en combinación con otros grupos, indica un “arilo” ya definido antes, que está sustituido por uno o múltiples halógenos, en particular por flúor. Son grupos “halogeno-arilo” particulares los halogeno-
10 fenilo, fluor-arilo o fluor-fenilo. Un ejemplo específico es el 2-fluor-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 al ácido acético, ácido cítrico, ácido
15 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. Son preferidas las sales del ácido fórmico, ácido trifluoracético y ácido clorhídrico. Son particulares las sales del ácido clorhídrico, ácido trifluoracético y ácido
20 fórmico.

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.

25 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
5 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
10 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
15 absoluto, sino que depende de las condiciones experimentales, p.ej. de las concentraciones empleadas. El valor IC_{50} puede convertirse en una constante de inhibición absoluta (K_i) aplicando la ecuación de Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. 22, 3099, 1973). El término “constante de inhibición” (K_i) indica la afinidad
20 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
25 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 P^1) indica los grupos que pueden proteger a un grupo amino e incluyen al bencilo, benciloxicarbonilo (carbenciloxi, 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", 2ª 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, 5 1973, capítulo 5, y T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & 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 10 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. 15

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).

20 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.

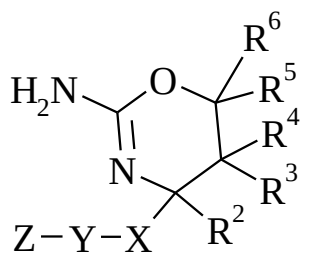
25 Si en una estructura química existe un carbono quiral, entonces se da por supuesto que todos los estereoisómeros asociados a dicho carbono quiral están comprendidos dentro de la estructura.

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

5 fórmula I:



en la que:

X se elige entre el grupo formado por:

- i) arilo,
- 10 ii) arilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^1 ,
- iii) heteroarilo,
- iv) heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^1 y halogeno-arilo,
- v) cicloalquilo C_{3-6} , y
- 15 vi) cicloalquilo C_{3-6} sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^1 ;

Y se elige entre el grupo formado por:

- i) $-C(=O)-NH-$,
- ii) $-CH_2-$,
- 20 iii) $-NH-$
- iv) $-NH-CH(R^7)-$,
- v) $-O-CH_2-$ y
- vi) está ausente;

Z se elige entre el grupo formado por:

- i) arilo,
- ii) arilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^8 ,
- iii) heteroarilo y
- 5 iv) heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^8 ,
- v) cicloalquilo C_{3-6} ,
- vi) cicloalquilo C_{3-6} sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^8 ,
- vii) heterociclilo,
- 10 viii) heterociclilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^8 ,
- ix) alquinilo C_{2-6} ;
- 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:

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

R^2 se elige entre el grupo formado por:

- i) hidrógeno,
- 20 ii) alquilo C_{1-6} y
- iii) halogeno-alquilo C_{1-3} ,

R^3 se elige entre el grupo formado por:

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

R^4 se elige entre el grupo formado por:

- i) hidrógeno,

ii) halógeno y

iii) alquilo C_{1-6} y

R^5 se elige entre el grupo formado por:

i) hidrógeno y

5 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:

10 i) hidrógeno y

ii) alquilo C_{1-6} ,

R^8 se elige entre el grupo formado por:

i) halógeno,

ii) ciano,

15 iii) alquilo C_{1-6} ,

iv) halogeno-alquilo C_{1-6} ,

v) alcoxi C_{1-6} ,

vi) halogeno-alcoxi C_{1-6} ,

vii) arilo,

20 viii) halogeno-arilo y

ix) cicloalquilo C_{3-6} ; y

R^9 se elige entre el grupo formado por:

i) halógeno,

ii) ciano,

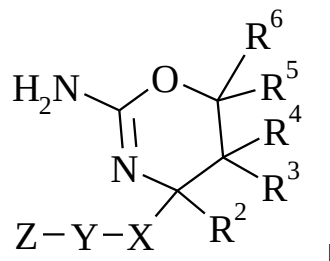
25 iii) alcoxi C_{1-6} y

iv) halogeno-alcoxi C_{1-6} ,

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Cierta forma de ejecución de la invención es un compuesto de la fórmula

I:



en la que:

- 5 X se elige entre el grupo formado por:
- i) arilo,
 - ii) arilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^1 ,
 - iii) heteroarilo y
 - iv) heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^1 ,
- 10 Y se elige entre el grupo formado por:
- i) $-(C=O)-NH-$,
 - ii) $-CH_2-$,
 - iii) $-NH-$
 - iv) $-NH-CHR^7-$,
- 15 v) $-O-CH_2-$ y
- vi) está ausente;
- Z se elige entre el grupo formado por:
- i) arilo,
 - ii) arilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^8 ,
- 20 iii) heteroarilo y
- iv) heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^8 ,
 - 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

5 y

ix) alquinilo C_{2-6} ;

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 C₁₋₆,

R⁷ se elige entre el grupo formado por:

i) hidrógeno y

ii) alquilo C₁₋₆ y

5 R⁸ se elige entre el grupo formado por:

i) halógeno,

ii) ciano,

iii) alquilo C₁₋₆,

iv) halogeno-alquilo C₁₋₆,

10 v) alcoxi C₁₋₆,

vi) halogeno-alcoxi C₁₋₆,

vii) arilo,

viii) halogeno-arilo y

ix) cicloalquilo C₃₋₆;

15 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R² es metilo.

20 Certia forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R² es halogeno-alquilo C₁₋₃.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R² es -CHF₂.

25 Certia forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R² es hidrógeno.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R³ es halógeno.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^3 es F.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^3 es alquilo C_{1-6} .

5 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^4 es H.

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

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

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^4 es halógeno.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^4 es F.

15 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^4 es H, metilo o F.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^5 es H.

20 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^5 es alquilo C_{1-6} .

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^6 es H.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^6 es alquilo C_{1-6} .

25 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que X es arilo sustituido por halógeno.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que X es fenilo sustituido por F.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que X es arilo.

- 5 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que X es arilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^1 .

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que X es heteroarilo.

- 10 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que X es benzoimidazolilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que X es pirazolilo.

- 15 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que X es heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^1 .

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que X es 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo sustituido por F.

- 20 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que X es 1H-indolilo sustituido por F.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que X es cicloalquilo C_{3-6} .

- 25 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que X es ciclopropilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que X es heteroarilo sustituido por halogeno-arilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que X es 1-(3-bromo-fenil)-1H-pirazol-4-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Y es -NHCH₂-, -NH- o está ausente.

5 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Y es -(C=O)-NH-.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Y es -CH₂-.

10 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Y es -NH-.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Y es -NH-CHR⁷- y R⁷ es H.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Y es -NH-CHR⁷- y R⁷ es alquilo C₁₋₆.

15 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Y es -NH-CHR⁷- y R⁷ es Me.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Y es -O-CH₂-.

20 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Y está ausente.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R⁸ y cicloalquilo C₃₋₆.

25 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R⁸.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es heteroarilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es tiofenilo.

5 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es pirimidinilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es pirazolilo sustituido por cloro y difluormetilo.

10 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es pirazolilo sustituido por 4-fluor-fenilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es pirazolilo sustituido por metilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es pirazolilo sustituido por cloro y metilo.

15 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es pirazolilo sustituido por cloro y 2,2-difluor-etilo.

20 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo sustituido por cloro.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo sustituido por ciano.

25 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es benzooxazolilo sustituido por cloro.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es isoxazolilo sustituido por ciclopropilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es oxazolilo sustituido por metilo y trifluormetilo.

5 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es piridinilo sustituido por ciano.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es piridinilo sustituido por cloro.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es piridinilo sustituido por trifluormetilo.

10 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es quinolinilo sustituido por cloro.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es tieno[3,2-b]piridin-3-ilo sustituido por ciano.

15 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es cicloalquilo C₃₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es ciclopentilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es ciclopropilo.

20 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es cicloalquilo C₃₋₆ sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R⁸.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es cicloalquilo C₃₋₆ sustituido por arilo.

25 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es ciclopentilo sustituido por fenilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es arilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es arilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegi-
5 dos individualmente entre R⁸.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es fenilo sustituido por metoxi.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es fenilo sustituido por difluormetoxi.

10 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es fenilo sustituido por flúor.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es fenilo sustituido por ciano.

15 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es fenilo sustituido por cloro.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es fenilo sustituido por trifluormetilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es fenilo sustituido por metilo.

20 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es fenilo sustituido dos veces por cloro.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es fenilo sustituido por cloro y ciano.

25 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es fenilo sustituido por etilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es fenilo sustituido dos veces por flúor.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es heterociclilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es tetrahidrofurano.

5 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es 1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1λ⁶-benzo[b]tiofen-3-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es oxetanilo.

10 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es heterociclilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R⁸.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo sustituido por metilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es oxetanilo sustituido por metilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es alquinilo C₂₋₆.

20 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es prop-2-ino.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es alquilo C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que Z es etilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que X-Y-Z es X-(C=O)-NH-Z.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que X-Y-Z es X-NH-CHR⁷-Z.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que X-Y-Z es X-O-CH₂-Z.

5 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R⁸ se elige entre el grupo formado por:

i) halógeno,

ii) ciano,

iii) alquilo C₁₋₆ y

10 iv) halogeno-alquilo C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R⁸ se elige entre el grupo formado por cloro, difluormetilo, metilo y ciano.

15 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R⁸ es halógeno.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R⁸ es cloro.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R⁸ es ciano.

20 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R⁸ es alquilo C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R⁸ es metilo.

25 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R⁸ es halogeno-alquilo C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R⁸ es difluormetilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R⁸ es alcoxi C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R⁸ es halogeno-alcoxi C₁₋₆.

5 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R⁸ es arilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R⁸ es fenilo.

10 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R⁸ es halogeno-arilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R⁸ es halogeno-fenilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R⁸ es cicloalquilo C₃₋₆.

15 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, 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,

20 (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-[1,3]oxazin-2-ilamina,

25 (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,
- (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)-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-[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,
- 10 (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-[1-(2-metil-5-trifluormetil-oxazol-4-il)-etilamino]-fenil}-4,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 15 (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-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 20 5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 4-[5-(5-cloro-piridin-3-il)-2-fluor-fenil]-4-difluormetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-4-[5-(5-cloro-piridin-3-il)-2-fluor-fenil]-4-difluor-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 25 (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,
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,
- 5 (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)-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-
- 10 [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'-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,
- 15 5-[3-((4R,5R)-2-amino-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-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,
[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-(3-
- 20 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-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,
- 25 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,

- 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,
- 5 (3-cloro-quinolin-8-il)-amida del ácido (1S,2S)-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-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,
- 10 (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,
- 15 (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)-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,
- 20 (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,
- 25 (R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(tetrahidro-furan-3-ilamino)-fenil]-4-metil-5,6-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-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-difluor-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-
- 10 [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-[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-
- 20 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-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-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 5 (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,
- (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,
- 10 (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,
- (R)-4-(3-ciclopropilmetoxi-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina y
- 15 (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.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, 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-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 25 (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,
- (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,
- 5 (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-[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-
- 10 [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,
- (4R,5R)-5-fluor-4-{2-fluor-5-[(tiofen-3-ilmetil)-amino]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 15 (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,
- (R)-4-(2,4-difluor-5-pirimidin-5-il-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-
- 20 [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,
- (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,
- 25 (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,
- (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,
- 5 (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,
- (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-
- 10 [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,
- (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,
- 15 (R)-4-[5-(ciclopropilmetil-amino)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4-metil-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-
- 20 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-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-o-tolilamino-fenil)-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 25 (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,
- (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,
- 5 (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-il-amina,
- (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,
- 10 (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,
- 15 (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)-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,
- 20 (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-il-amina,
- 25 (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-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-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,
- 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]-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,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, 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,
- (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,

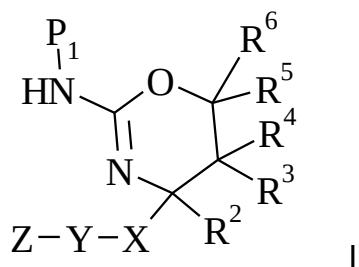
(4R,5R)-4-{5-[(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-2-fluor-fenil}-5-fluor-4,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-ilamina,

[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,

5 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.

Cierta forma de ejecución de esta invención proporciona un compuesto
10 aquí descrito, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I' para obtener un compuesto de la fórmula I:



en la que X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados aquí definidos y P₁ es un grupo protector de amino aquí definido.

15 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, cuando se obtiene por un proceso definido anteriormente.

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
20 fórmula I aquí descrita para el uso de inhibidor de la actividad de la BACE1 y/o BACE2.

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 inhibidor de la actividad de la BACE2.

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 y de la
5 BACE2.

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 caracteri-
zados por niveles elevados de β -amiloides y/o placas de oligómeros de β -
10 amiloides y/o 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
15 fórmula I aquí descrita para el uso de sustancia terapéuticamente activa destinada al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes o de la diabetes de tipo 2.

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 diabetes.

20 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 diabetes o de la diabetes de tipo 2.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso de sustancia terapéuticamente activa destinada
25 al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer, de la diabetes o de la diabetes de tipo 2.

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 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.

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 al uso en la inhibición de la actividad de la BACE1 y/o BACE2.

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 uso en la inhibición de 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 uso en la inhibición de la actividad de la BACE2.

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 uso en la inhibición de la actividad de la BACE1 y de la BACE2.

5 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/o oligómeros de β -amiloides y/o placas de β -amiloides y otros depósitos o de la enfermedad de Alzheimer.

10 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.

15 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 diabetes o de la diabetes de tipo 2.

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 diabetes.

20 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 diabetes o de la diabetes de tipo 2.

25 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 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.

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, la diabetes o la diabetes de tipo 2.

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 diabetes o de la diabetes de tipo 2.

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 diabetes.

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 diabetes de tipo 2.

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 desti-

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

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 y/o BACE2.

15 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 la inhibición de la actividad de la BACE2.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la
20 fórmula I aquí descrita para el uso en la inhibición de la actividad de la BACE1 y de la BACE2.

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/o
25 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.

5 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 diabetes o de la diabetes de tipo 2.

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 diabetes.

10 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 diabetes o de la diabetes de tipo 2.

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, la diabetes o la diabetes de tipo 2.

15 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 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 ma-
20 crofágica, la artritis juvenil idiopática, la artritis granulomatosa, el melanoma ma-
25 ligno, 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.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un método para el uso en la inhibición de la actividad de la BACE1 y/o BACE2, en particular para el
5 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, la enfermedad de Alzheimer, la diabetes o la diabetes de tipo 2, dicho método consiste en administrar un compuesto de la fórmula I aquí descrita a un ser humano o a un animal.

10 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, la diabetes o la diabetes de tipo 2, dicho método consiste en administrar un compuesto de la fórmula I aquí descrita a un ser humano o a un animal.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un método para el
15 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 diabetes, dicho método
20 consiste en administrar un compuesto de la fórmula I aquí descrita a un ser humano o a un animal.

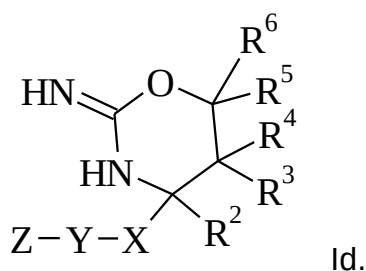
Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un método para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes de tipo 2, dicho método consiste en administrar un compuesto de la fórmula I aquí descrita a un
25 ser humano o a un animal.

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 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 aquí descrita a un ser humano o a un animal.

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

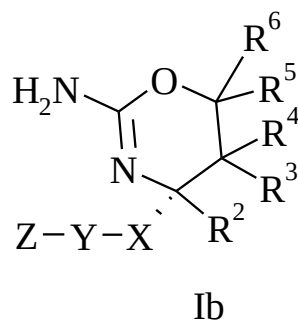
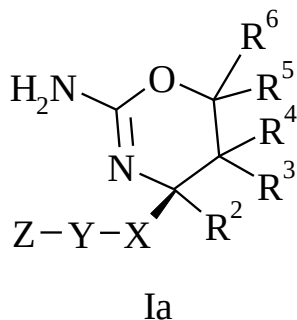
Los expertos reconocerán que los compuestos de la fórmula I pueden existir en la forma tautómera



Todas las formas tautómeras están contempladas en la presente invención.

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

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



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

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a los esquemas siguientes. 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.

Las sulfinil-iminas de la fórmula general A2 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 A1 y una sulfinamida, p.ej. una alquil-sulfinamida, con preferencia especial la (R)-(+)-tert-butilsulfinamida, 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. éter de dietilo o con mayor preferencia tetrahidrofurano.

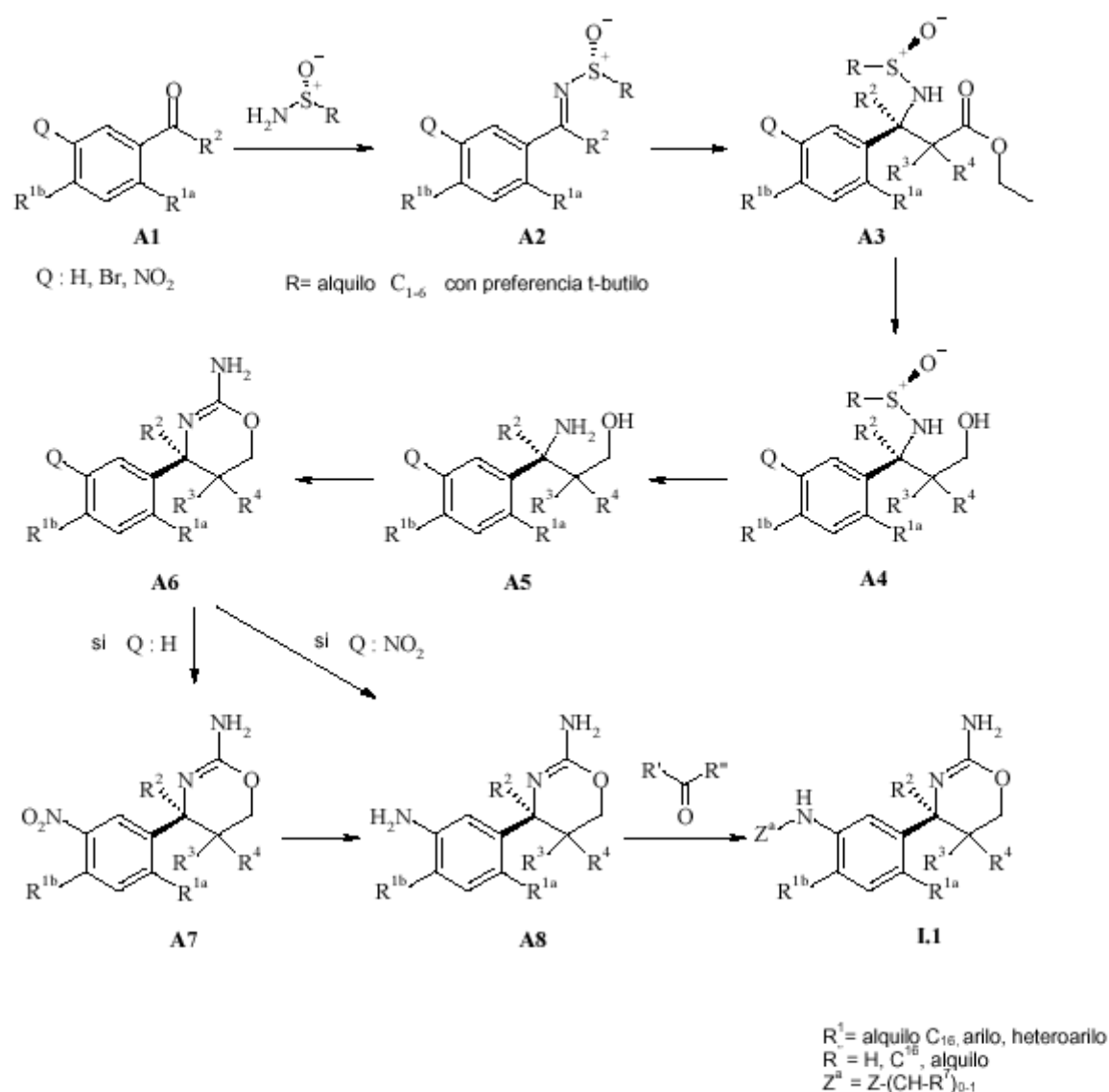
La conversión de la sulfinil-imina A2 en el éster de la sulfinamida A3 se realiza de modo estereoselectivo en el grupo director quiral, tal como han descrito Tang & Ellman.

La sulfinil-imina A2 puede hacerse reaccionar con un enolato de titanio
5 generado p.ej. a partir de un acetato de alquilo o 2-halogeno-propanoato de alquilo, con preferencia acetato o 2-fluor-propanoato de etilo, diisopropilamida de litio y clorotriisopropoxititanio a temperatura baja, con preferencia a -78°C, en un disolvente de tipo éter, p.ej. en éter de dietilo o con mayor preferencia en tetrahidrofurano. Como alternativa, el éster de sulfinamida A3 puede producirse a partir de la
10 sulfinil-imina A2 por una reacción de Reformatsky de un derivado éster bromoacético, con preferencia el 2-bromo-2-fluoracetato o 2-bromo-2,2-difluoracetato de etilo, y cinc en polvo, opcionalmente en presencia de cloruro de cobre (I), en un disolvente de tipo éter, p.ej. éter de dietilo o con mayor preferencia THF, a una temperaturas entre 0 y 70°C, con preferencia a 23°C.

15 El alcohol de la fórmula A4 puede sintetizarse por reducción de un éster de etilo de la fórmula A3 con un hidruro alcalino, con preferencia borhidruro de litio o hidruro de litio y aluminio, en un disolvente de tipo éter, p.ej. éter de dietilo o con mayor preferencia tetrahidrofurano.

La hidrólisis del grupo director quiral del sulfinamida-alcohol de la fórmula
20 A4 para generar el aminoalcohol de la fórmula A5 puede llevarse a cabo con un ácido inorgánico, p.ej. ácido sulfúrico o con preferencia ácido clorhídrico, en un disolvente de tipo éter, p.ej. éter de dietilo, tetrahidrofurano o con mayor preferencia 1,4-dioxano.

La aminooxazina de la fórmula A6 puede sintetizarse por reacción de un
25 aminoalcohol de la fórmula A5 con bromuro de cianógeno en un disolvente de tipo alcohol, con preferencia etanol.



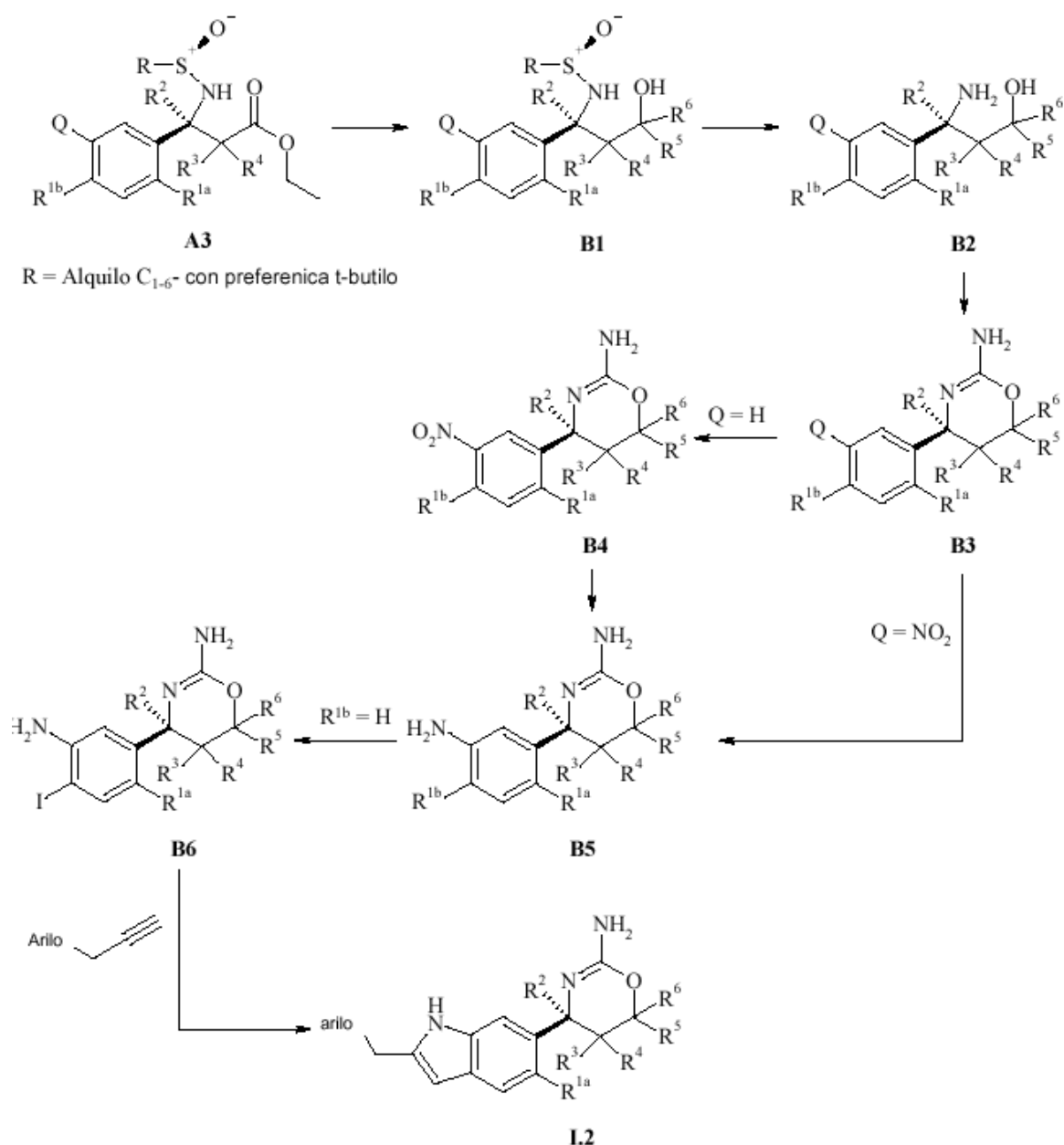
Esquema A: Síntesis de compuestos de la fórmula I.1.

El derivado nitro de la fórmula A7 puede generarse por nitración de la oxazina A6, en la que Q es hidrógeno, y un posterior procedimiento estándar, en el que intervienen el ácido sulfúrico puro y ácido nítrico fumante sin emplear disolvente.

La reducción del grupo nitro de los compuestos de la fórmula A7 para formar las anilinas de la fórmula A8 puede llevarse a cabo por hidrogenación empleando un catalizador, por ejemplo paladio sobre carbón, en disolventes próticos, por ejemplo alcoholes, en particular etanol o metanol.

Como alternativa, la reducción de derivados de la fórmula A6, en los que Q es un grupo nitro, para formar las anilinas de la fórmula A8 puede llevarse a cabo por hidrogenación empleando un catalizador, por ejemplo paladio sobre carbón, en disolventes próticos, por ejemplo alcoholes, en particular etanol o metanol.

Las aminas de interés de la fórmula I.1 pueden obtenerse por aminación reductora de las anilinas de la fórmula A8 realizada con un agente reductor borhidruro, p.ej. con borhidruro sódico, con preferencia con triacetoxiborhidruro sódico y un ácido débil, p.ej. ácido acético, en un disolvente de tipo tetrahidrofurano o diclorometano.



Esquema B: síntesis del compuesto intermedio de la fórmula B5 y de los compuestos de la fórmula I.2.

Los ésteres de sulfonamida de la fórmula A3 pueden transformarse en alcoholes de la fórmula B1 por reacción del éster de etilo con un exceso de un reactivo de Grignard o un organolitio, p.ej. un haluro de metil- o etilmagnesio, metil-
 5 litio, etc., en un disolvente de tipo éter, p.ej. éter de dietilo o con mayor preferencia

tetrahidrofurano, a una temperatura entre -78 y 70°C , con preferencia entre 0 y 23°C .

La hidrólisis del grupo director quiral de los alcoholes de la fórmula B1 para generar los aminoalcoholes de la fórmula B2 puede llevarse a cabo con un
5 ácido inorgánico, p.ej. ácido sulfúrico o con preferencia ácido clorhídrico, en un disolvente de tipo éter, p.ej. éter de dietilo, tetrahidrofurano o con mayor preferencia 1,4-dioxano, a una temperatura entre 0 y 23°C .

Las aminooxazinas de la fórmula B3 pueden obtenerse por reacción de los aminoalcoholes de la fórmula B2 con bromuro de cianógeno en un disolvente
10 de tipo alcohol, con preferencia en etanol.

El nitro derivado de la fórmula B4 puede sintetizarse por nitración de la oxazina B3, en la que Q es hidrógeno, y un posterior procedimiento estándar, en el que intervienen el ácido sulfúrico puro y ácido nítrico fumante sin emplear disolvente.

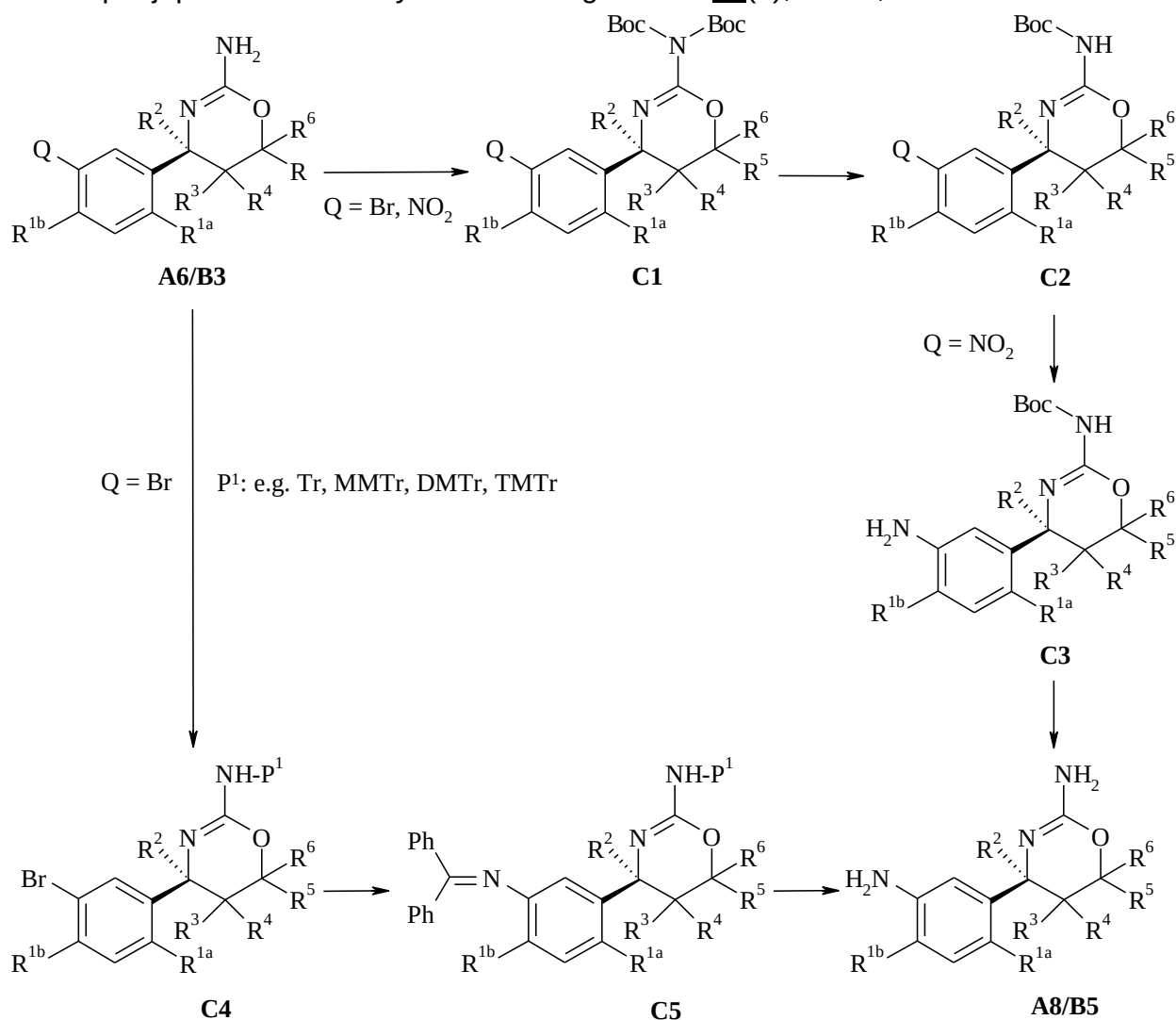
15 La reducción del grupo nitro de los compuestos de la fórmula B4 para generar las anilinas de la fórmula B5 puede llevarse a cabo por hidrogenación empleando un catalizador, por ejemplo paladio sobre carbón, en disolventes próticos, por ejemplo alcoholes, en particular etanol o metanol.

Como alternativa, la reducción de los derivados de la fórmula B3, en la
20 que Q es un grupo nitro, para formar las anilinas de la fórmula B5 puede realizarse por hidrogenación empleando un catalizador, por ejemplo paladio sobre carbón, en disolventes próticos, por ejemplo alcoholes, en particular etanol o metanol.

Las anilinas de la fórmula B5, en la que R^{1b} es hidrógeno, pueden trans-
25 formarse en derivados yodados de la fórmula B6 con sistemas donantes de yodonio empleando yoduros como fuentes de yodo, p.ej. el yoduro amónico, junto con un agente oxidante fuerte, p.ej. peróxido de hidrógeno, en un disolvente polar,

p.ej. ácido acético, y del modo descrito por N. Narender y col. en Tetrahedron Letters 48, 6124-6128, 2007.

Los derivados indol de la fórmula I.2 pueden sintetizarse por una heteroanulación de orto-yodoanilinas de la fórmula B6 con derivados alquino en un solo reactor y catalizada con paladio, en presencia de una base, del modo descrito p. ej. por R.C. Larock y col. en J. Org. Chem. 71(1), 62-69, 2006.



Esquema C: síntesis de compuestos intermedios protegidos sobre N.

Otro procedimiento típico de síntesis de compuestos de la fórmula A8 y de la fórmula B5 a través de compuestos intermedios protegidos sobre N se ilustra en el esquema C.

La protección del grupo amino de los compuestos de la fórmula A6 o de la fórmula B3, en las que Q es bromo, para generar bromuros de arilo de la fórmula C4 puede realizarse con cloruros de triarilmetilo, por ejemplo el cloruro de trifenilmetilo (Tr-Cl), cloruro de p-metoxifenildifenilmetilo (MMTr-Cl), cloruro de di(p-metoxifenil)fenilmetilo (DMTr-Cl) o cloruro de tri(p-metoxifenil)metilo (TMTr-Cl), con preferencia el DMTr-Cl, en condiciones básicas, p.ej. en presencia de una amina, por ejemplo la trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente clorado, por ejemplo diclorometano o cloroformo, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.

Los bromuros de arilo de la fórmula C4 pueden hacerse reaccionar con equivalentes de amoníaco, por ejemplo la benzofenona-imina, en presencia de un catalizador apropiado de metal de transición, por ejemplo el bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) ((dba)₂Pd) o tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) [(dba)₃Pd₂], y un ligando adecuado, por ejemplo el rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (rac-BINAP), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-PHOS) o 2-di-tert-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (t-Bu X-PHOS), en presencia de una base, por ejemplo el tert-butoxido sódico, fosfato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo tolueno o 1,4-dioxano, en atmósfera de gas inerte, por ejemplo nitrógeno o argón, a una temperatura entre 80 y 110°C, para producir los compuestos de la fórmula C5.

La desprotección de los dos grupos amino de los compuestos de la fórmula C5 puede realizarse por un procedimiento en un solo reactor, haciéndolos reaccionar en primer lugar con un ácido orgánico fuerte, por ejemplo el ácido trifluoracético, en disolventes clorados, por ejemplo diclorometano o cloroformo, en condiciones anhidras, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente para eliminar el grupo P¹. Después se añade agua para descomponer la benzofenona-

imina y se realiza la reacción a temperatura ambiente para generar las diaminas de la fórmula A8 y de la fórmula B5.

Un procedimiento alternativo para la obtención de los compuestos de la fórmula A8 y de la fórmula B5 se ilustra también en el esquema C.

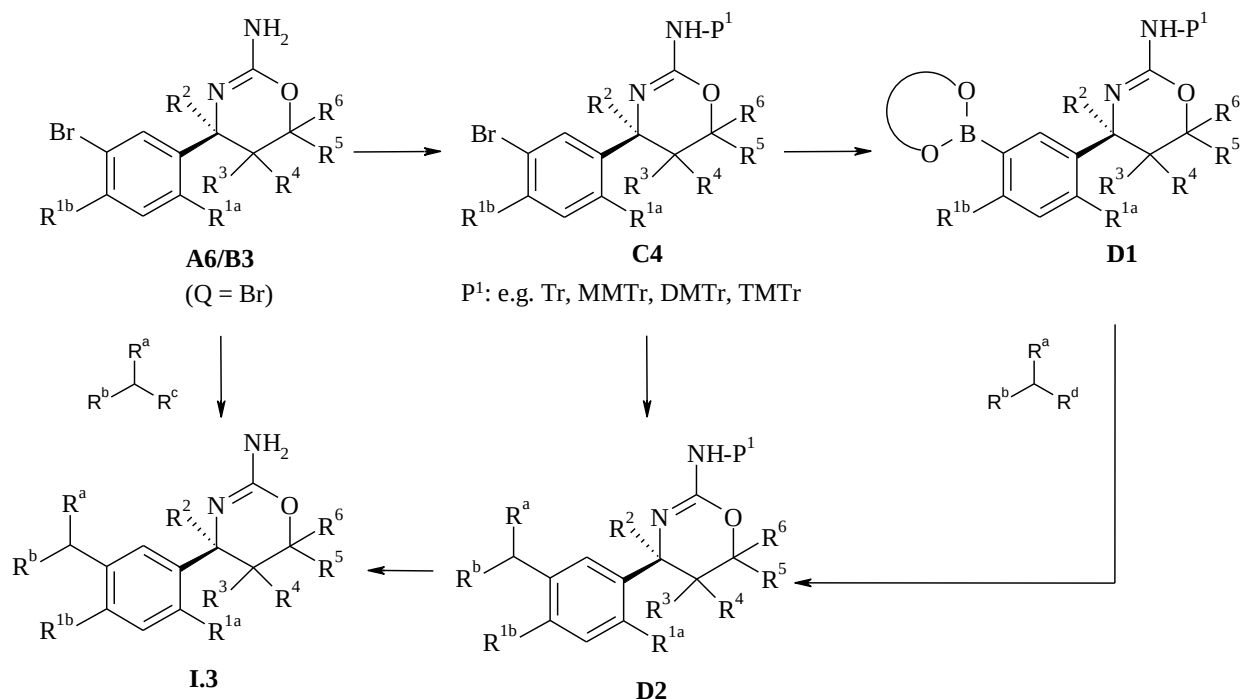
5 La protección del grupo amino de los compuestos de la fórmula A6 o de la fórmula B3, en las que Q es bromo o un grupo nitro, para generar los compuestos de la fórmula general C1, puede realizarse por reacción con dicarbonato de di-tert-butilo en condiciones básicas, p.ej. en presencia de una amina, por ejemplo la trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente, por ejemplo en tetrahidrofuro, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente y en presencia de la 4-dimetilamino-piridina como catalizador.

10 La eliminación selectiva de uno de los grupos tert-butoxi-carbonilo de los compuestos de la fórmula C1 puede realizarse con un ácido, por ejemplo el ácido trifluoracético, formándose los compuestos de la fórmula C2 junto con pequeñas cantidades de compuestos de la fórmula A6 o de la fórmula B3.

15 La reducción del grupo nitro de las aminooxazinas protegidas de la fórmula C2, en las que Q es un grupo nitro, para generar las anilinas protegidas de la fórmula C3, puede realizarse por hidrogenación empleando catalizador, por ejemplo paladio sobre carbón, en disolventes próticos, por ejemplo alcoholes, con preferencia etanol o metanol.

20 Opcionalmente puede eliminarse el grupo protector tert-butoxicarbonilo de los compuestos de la fórmula C3 para producir las diaminas de la fórmula A8 y de la fórmula B5. La eliminación puede realizarse con un ácido, por ejemplo con ácido trifluoracético, en disolventes inertes, por ejemplo diclorometano, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.

25



Esquema D: síntesis de compuestos de la fórmula I.3.

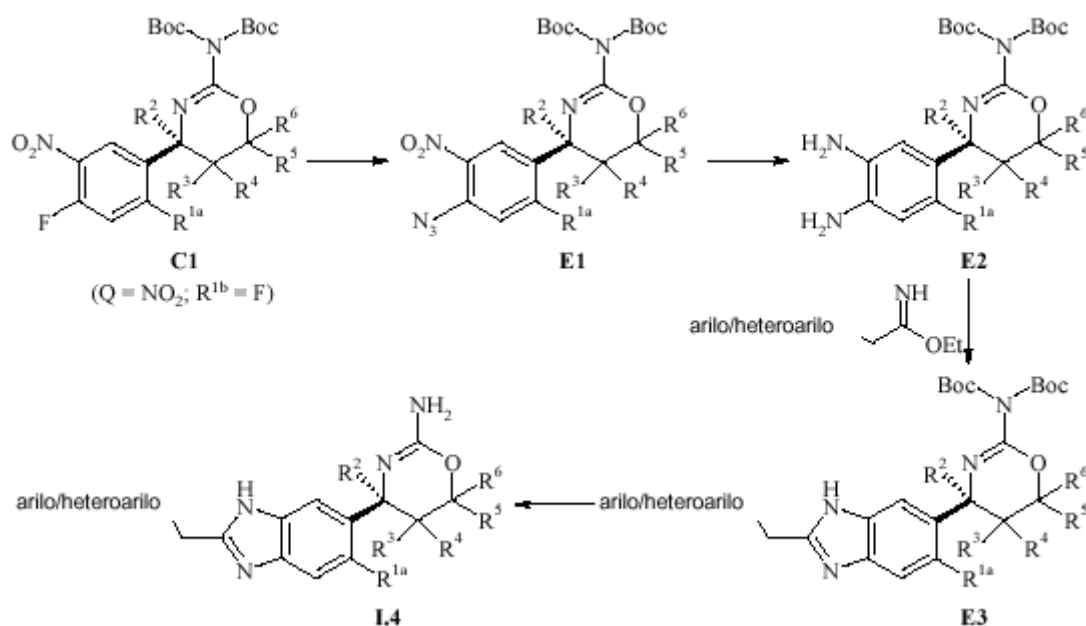
Por condensación cruzada catalizada con paladio entre compuestos de la
 5 fórmula A6 o de la fórmula B3 y derivados de la fórmula $(R^aR^b)C-R^c$, en la que R^c
 significa un ácido o un éster borónico, en condiciones que los expertos en química
 orgánica ya conocen (condensación de Suzuki-Miyaura) se obtienen los compues-
 tos deseados de la fórmula I.3.

Como alternativa, los compuestos de la fórmula A6 o de la fórmula B3
 10 pueden utilizarse en forma protegida. Los compuestos de la fórmula A6 o de la
 fórmula B3 pueden hacerse reaccionar con un grupo protector trifenilmetilo, con
 preferencia con 4,4'-dimetoxitritilo y una base, por ej. una alquil-amina, con prefe-
 rencia la trietilamina, en un disolvente inerte de tipo diclorometano, para generar
 los derivados de la fórmula C4.

15 Por condensación cruzada catalizada con paladio entre ácidos organobo-
 rónicos o ésteres de los mismos y derivados de la fórmula C4 en condiciones que
 los expertos en química orgánica ya conocen (condensación de Suzuki-Miyaura)
 se obtienen los compuestos de la fórmula D2.

La desprotección de la amina protegida D2 para formar la amina de la fórmula I.3 puede realizarse con intervención de un ácido carboxílico fuerte, p.ej. en el caso del grupo protector dimetoxitritilo con el ácido trifluoracético, en un disolvente halogenado, p.ej. diclorometano, a una temperatura entre 0°C y 23°C.

- 5 La conversión de los compuestos de la fórmula C4 en los derivados de la fórmula D2 protegidos sobre N puede llevarse a cabo a través de derivados de ácido borónico de la fórmula D1. Los derivados de ácido borónico D1 pueden obtenerse por reacción de un halogenuro de arilo de la fórmula C4 con boratos de alquilo o tetraalcoxidiboranos, con preferencia con el bis(pinacolato)diborano o el
- 10 5,5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi-[[1,3,2]dioxaborinanilo], en presencia de un catalizador metálico, p.ej. dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio(II), y una base, p.ej. acetato potásico, en un disolvente inerte de tipo dioxano, a una temperatura entre temperatura ambiente y 130°C.
- 15 La posterior condensación cruzada catalizada con paladio entre ésteres organoborónicos de la fórmula D1 y derivados de la fórmula $(R^aR^b)C-R^d$, en la que R^d significa un grupo saliente, en condiciones que los expertos en química orgánica ya conocen (condensación de Suzuki-Miyaura) permite obtener los compuestos de la fórmula D2.



Esquema E: síntesis de compuestos de la fórmula I.4.

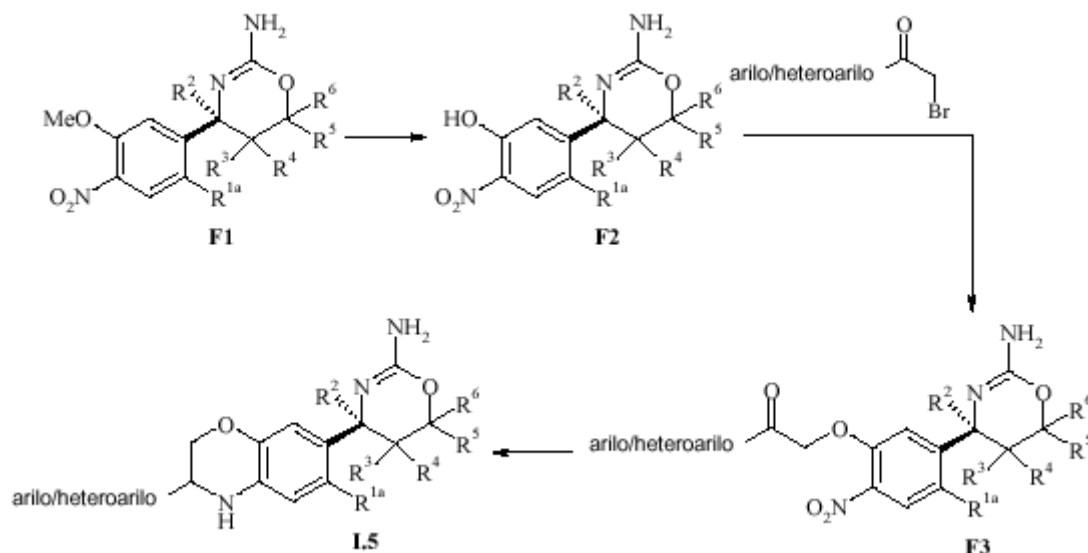
La síntesis de los compuestos de la fórmula E1 puede efectuarse por una reacción de sustitución nucleófila en compuestos de la fórmula C1, en la que Q es un grupo nitro y R^{1b} es flúor, con azidas, p.ej. azida sódica, en disolventes polares, p.ej. sulfóxido de dimetilo.

Los derivados de bis-anilina de la fórmula E2 pueden obtenerse por hidrogenación de compuestos de la fórmula E1 en disolventes polares, p.ej. metanol, y con paladio sobre carbón como catalizador.

La síntesis de los derivados bencimidazol de la fórmula E3 puede realizarse por ciclación de derivados bis-anilina de la fórmula E2 con acetimidatos sustituidos por grupos arilo o heteroarilo, en disolventes, p.ej. etanol, y a una temperatura entre temperatura ambiente y 130°C, con preferencia a 80°C.

La eliminación del grupo protector tert-butoxicarbonilo de los compuestos de la fórmula E3 para generar los compuestos de la fórmula general I.4 puede efectuarse con un ácido, por ejemplo con el ácido trifluoracético, en disolventes

inertes, por ejemplo diclorometano, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.

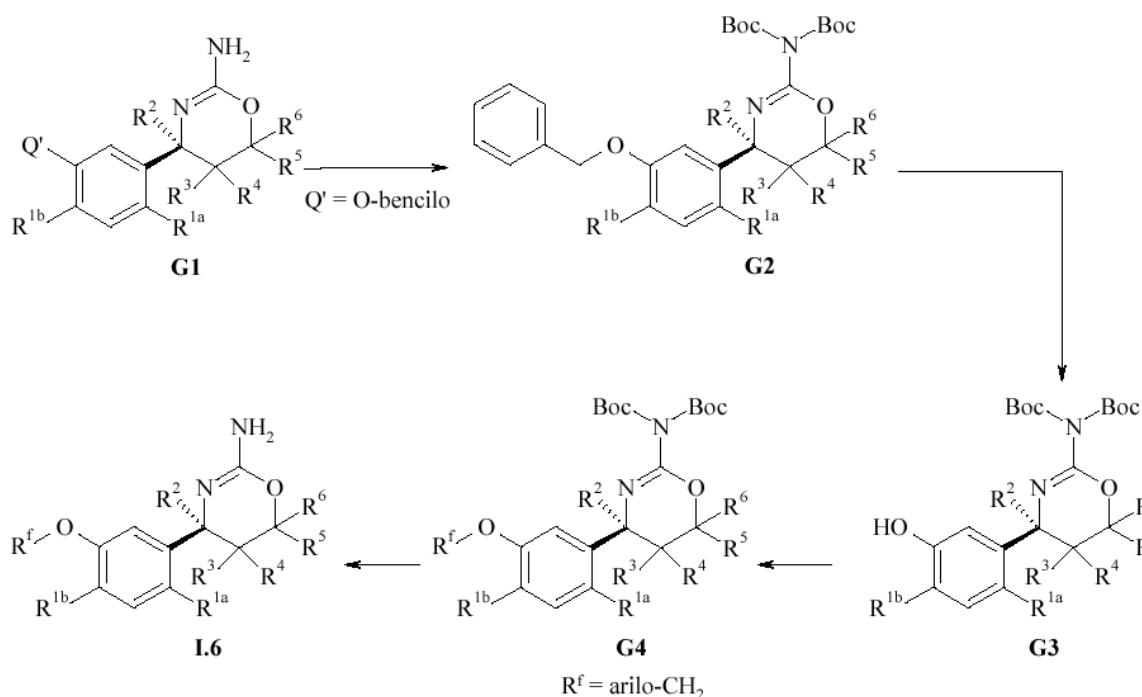


Esquema F: síntesis de compuestos de la fórmula I.5.

- 5 Los fenoles de la fórmula F2 pueden obtenerse por descomposición de los éteres de metilo de la fórmula F1 con halogenuros de boro, con preferencia con tribromuro de boro, en disolventes inertes de tipo diclorometano, a una temperatura entre -10°C y temperatura ambiente.

- 10 Por alquilación de los fenoles de la fórmula F2 con bromo- o cloro-etanonas sustituidas por grupos arilo o heteroarilo en presencia de una base de tipo carbonato de cesio en disolventes inertes, p.ej. acetona, y a una temperatura entre 0°C y 50°C, con preferencia a temperatura ambiente, se obtienen los derivados de la fórmula F3.

- 15 La ciclación para sintetizar los compuestos de la fórmula I.5 puede realizarse partiendo de derivados nitro de la fórmula F3 por reducción del grupo nitro y aminación reductora intramolecular en un procedimiento de un solo reactor empleando hidrógeno como agente reductor y níquel Raney como catalizador.



Esquema G: síntesis de compuestos de la fórmula I.6.

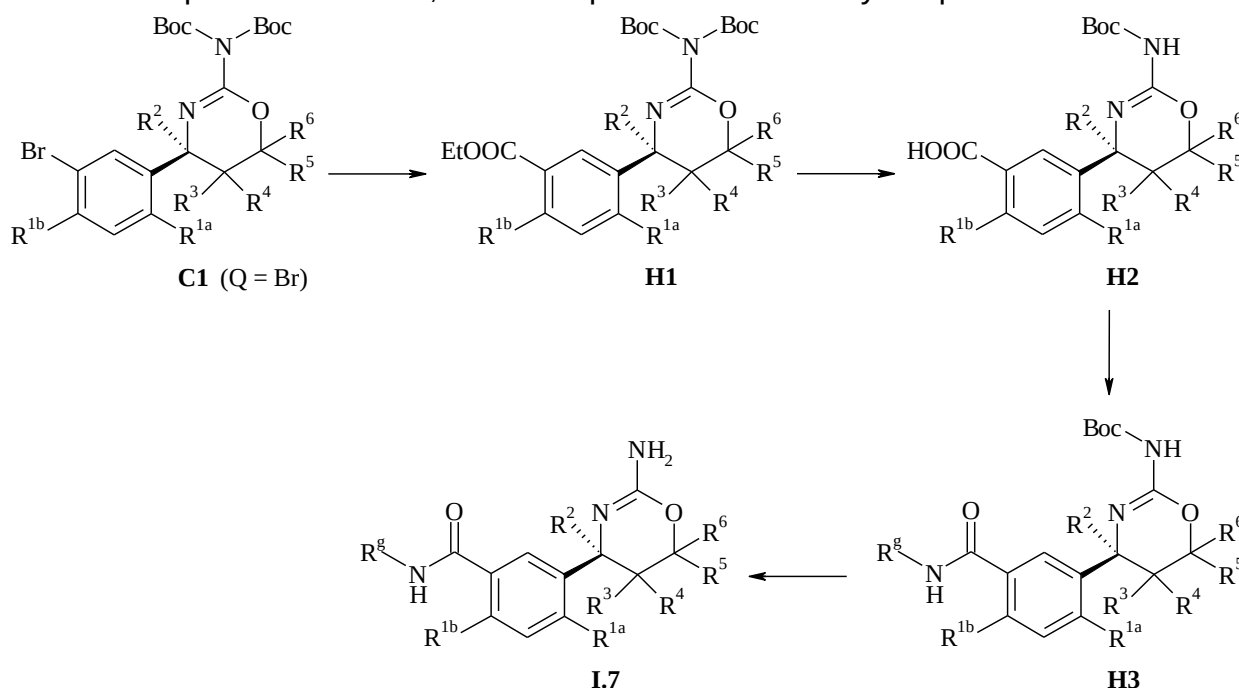
Los compuestos de la fórmula G1 pueden sintetizarse de modo similar a los procedimientos descritos en los esquemas A y B a partir de las correspondientes benciloxi-fenil-cetonas. La protección del grupo amino de los compuestos de la fórmula G1, en la que Q es un grupo benciloxi, para generar compuestos de la fórmula G2, puede realizarse por reacción con dicarbonato de di-tert-butilo en condiciones básicas, p.ej. en presencia de una amina del tipo trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente, por ejemplo en tetrahidrofurano, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente y en presencia de la 4-dimetilamino-piridina como catalizador.

Por hidrogenólisis de los derivados benciloxi G2 en disolventes de tipo etanol y con paladio sobre carbón como catalizador se obtiene el compuesto intermedio fenol de la fórmula G3.

Por alquilación de los compuestos de la fórmula G3 con compuestos de la fórmula aril-CH₂-R^d, en la que R^d significa un grupo saliente, en presencia de una

base de tipo carbonato potásico, en disolventes polares inertes, por ejemplo N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre temperatura ambiente y 80°C se obtienen los derivados de la fórmula G4.

La eliminación del grupo protector tert-butoxi-carbonilo de los compuestos de la fórmula G4 para generar los compuestos de la fórmula general I.6 puede efectuarse con un ácido, por ejemplo con ácido trifluoracético, en disolventes inertes de tipo diclorometano, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.



Esquema H: Síntesis de compuestos de la fórmula I.7.

Los ácidos de la fórmula H2 pueden obtenerse por carbonilación catalizada con paladio de compuestos de la fórmula C1 p.ej. con dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) o acetato de paladio(II) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano como catalizador, en presencia de una base de tipo trietilamina.

La reacción se lleva a cabo con preferencia en alcoholes, p.ej. metanol o etanol, para sintetizar los correspondientes ésteres de la fórmula H1, que se saponifican en condiciones estándar para formar los ácidos de la fórmula H2.

La condensación de las aminas de la fórmula R^g-NH_2 y los ácidos carboxílicos de la fórmula H2 para generar las amidas de la fórmula H3 puede efectuarse en un disolvente de tipo metanol con cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidratado (DMTMM) u otros agentes de condensación, por ejemplo el hexafluorofosfato de O-(benzo-triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HATU), en presencia de una amina, por ejemplo la trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente, por ejemplo acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.

La eliminación del grupo protector tert-butoxi-carbonilo de los compuestos de la fórmula H3 para producir los compuestos de la fórmula I.7 puede efectuarse con un ácido, por ejemplo con ácido trifluoracético, en disolventes inertes, por ejemplo diclorometano, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.

Las sulfiniliminas de la fórmula general J2 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 J1 y una sulfinamida, p.ej. un alquil-sulfinamida, con preferencia especial la (R)-(+)-tert-butil-sulfinamida, en presencia de un ácido de Lewis, p.ej. un alcóxido de titanio(IV), con mayor preferencia el etóxido de titanio(IV), en un disolvente de tipo éter, p.ej. éter de dietilo o con mayor preferencia tetrahidrofurano.

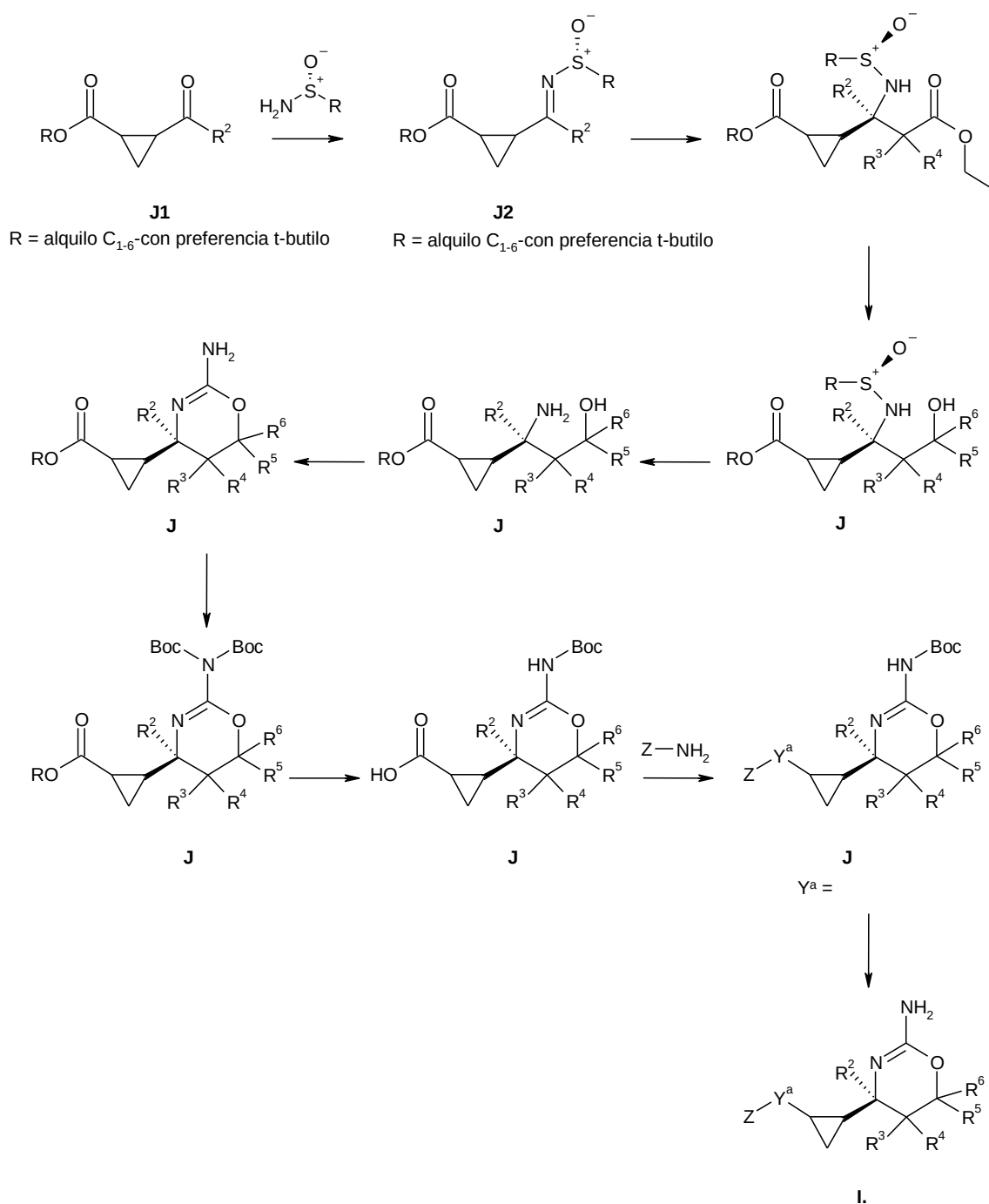
La conversión de la sulfinilimina J2 en el éster de sulfinamida J3 se realiza de modo estereoselectivo con el grupo director quiral del modo descrito por by Tang & Ellman.

La sulfinil-imina J2 puede reaccionar con un enolato de titanio generado p.ej. a partir de un acetato de alquilo o un 2-halogeno-propanoato de alquilo, con preferencia acetato o 2-fluor-propanoato de etilo, diisopropilamida de litio y cloro-triisopropoxititanio a una temperatura baja, con preferencia a -78°C, en un disol-

vente de tipo éter, p.ej. éter de dietilo o con mayor preferencia tetrahidrofurano. Como alternativa, el éster de sulfinamida J3 puede producirse a partir de la sulfonil-imina J2 por una reacción de Reformatsky de un derivado éster de ácido bromoacético, con preferencia el 2-bromo-2-fluoracetato o 2-bromo-2,2-difluoracetato de etilo, y cinc en polvo, opcionalmente en presencia de cloruro de cobre (I), en un disolvente de tipo éter, p.ej. éter de dietilo o con mayor preferencia tetrahidrofurano, a una temperatura entre 0 y 70°C, con preferencia a 23°C.

El alcohol de la fórmula J4, en la que R^5 , R^6 son hidrógeno, puede obtenerse por reducción de un éster de etilo de la fórmula J3 con un hidruro alcalino, con preferencia borhidruro de litio o hidruro de litio y aluminio, en un disolvente de tipo éter, p.ej. éter de dietilo o con mayor preferencia tetrahidrofurano.

Los alcoholes de la fórmula J4, en la que R^5 , R^6 son diferentes de hidrógeno, pueden obtenerse por reacción de ésteres de la fórmula J3 con un exceso de un reactivo de Grignard o de un organolitio, p.ej. un haluro de metil- o etilmagnesio, metil-litio, etc., en un disolvente de tipo éter, p.ej. éter de dietilo o con mayor preferencia tetrahidrofurano, a una temperatura entre -78 y 70°C, con preferencia entre 0 y 23°C.



Esquema J: síntesis de compuestos de la fórmula I.8.

La hidrólisis del grupo director quiral y la transesterificación concomitante del sulfinamida-alcohol de la fórmula J4 para generar el aminoalcohol de la fórmula J5 puede realizarse en condiciones ácidas por tratamiento con cloruro de tionilo en un disolvente de tipo alcohol, p.ej. metanol o etanol, a una temperatura entre temperatura ambiente y 100°C, con preferencia a la temperatura de reflujo.

La aminooxazina de la fórmula J6 puede obtenerse por reacción de un aminoalcohol de la fórmula J5 con bromuro de cianógeno en un disolvente de tipo alcohol, con preferencia etanol.

5 La protección del grupo amino de los compuestos de la fórmula J6 para producir los compuestos de la fórmula general J7 puede realizarse por reacción con dicarbonato de di-tert-butilo en condiciones básicas, p.ej. en presencia de una amina de tipo trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente de tipo tetrahidrofurano, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente y en presencia de la 4-dimetilamino-piridina como catalizador.

10 La hidrólisis del grupo éster y la eliminación concomitante de uno de los grupos protectores de amino de los compuestos de la fórmula J7 puede realizarse por tratamiento con soluciones acuosas de hidróxidos alcalinos, p.ej. hidróxido sódico o hidróxido de litio, en disolventes de tipo alcohol, p.ej. metanol o etanol, para generar los ácidos carboxílicos de la fórmula J8.

15 La condensación de las aminas de la fórmula Z-NH₂ y los ácidos carboxílicos de la fórmula J8 para sintetizar las amidas de la fórmula J9 puede efectuarse en un disolvente de tipo metanol con el cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidratado (DMTMM) u otros agentes de condensación, por ejemplo el hexafluorofosfato de O-(benzo-triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), en presencia de una amina, por ejemplo la trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente de tipo acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.

25 La eliminación del grupo protector tert-butoxi-carbonilo de los compuestos de la fórmula J9 para producir los compuestos de la fórmula I.8 puede efectuarse con un ácido, por ejemplo con ácido trifluoracético o ácido clorhídrico, en disolven-

tes inertes de tipo diclorometano, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.

Las sulfinil-iminas de la fórmula general K2 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 K1 y una sulfinamida, p.ej. una alquil-sulfinamida, con preferencia especial la (R)-(+)-tert-butilsulfinamida, en presencia de un ácido de Lewis, p.ej. un alcóxido de titanio(IV), con mayor preferencia un etóxido de titanio(IV), en un disolvente de tipo éter, p.ej. éter de dietilo o con mayor preferencia tetrahidrofurano.

10 La conversión de la sulfinil-imina K2 en el éster de sulfinamida K3 se realiza de modo estereoselectivo con el grupo director quiral del modo descrito por Tang & Ellman.

La sulfinil-imina K2 puede hacerse reaccionar con un enolato de titanio generado p.ej. a partir de un acetato de alquilo o de un 2-halogeno-propanoato de alquilo, con preferencia un acetato o 2-fluor-propanoato de etilo, diisopropilamida de litio y clorotriisopropoxititanio a una temperatura baja, con preferencia a -78°C, en un disolvente de tipo éter, p.ej. éter de dietilo o con mayor preferencia tetrahidrofurano. Como alternativa, el éster de sulfinamida K3 puede producirse a partir de la sulfinil-imina K2 por una reacción de Reformatsky de un derivado éster de ácido bromoacético, con preferencia el 2-bromo-2-fluoracetato de etilo o 2-bromo-2,2-difluoracetato de etilo, y cinc en polvo, opcionalmente en presencia de cloruro de cobre (I), en un disolvente de tipo éter, p.ej. éter de dietilo o con mayor preferencia tetrahidrofurano, a una temperatura entre 0 y 70°C, con preferencia a 23°C.

El alcohol de la fórmula K4, en la que R⁵, R⁶ son hidrógeno, puede obtenerse por reducción de un éster de la fórmula K3 con un hidruro alcalino, con preferencia borhidruro de litio o hidruro de litio y aluminio, en un disolvente de tipo éter, p.ej. éter de dietilo o con mayor preferencia tetrahidrofurano.

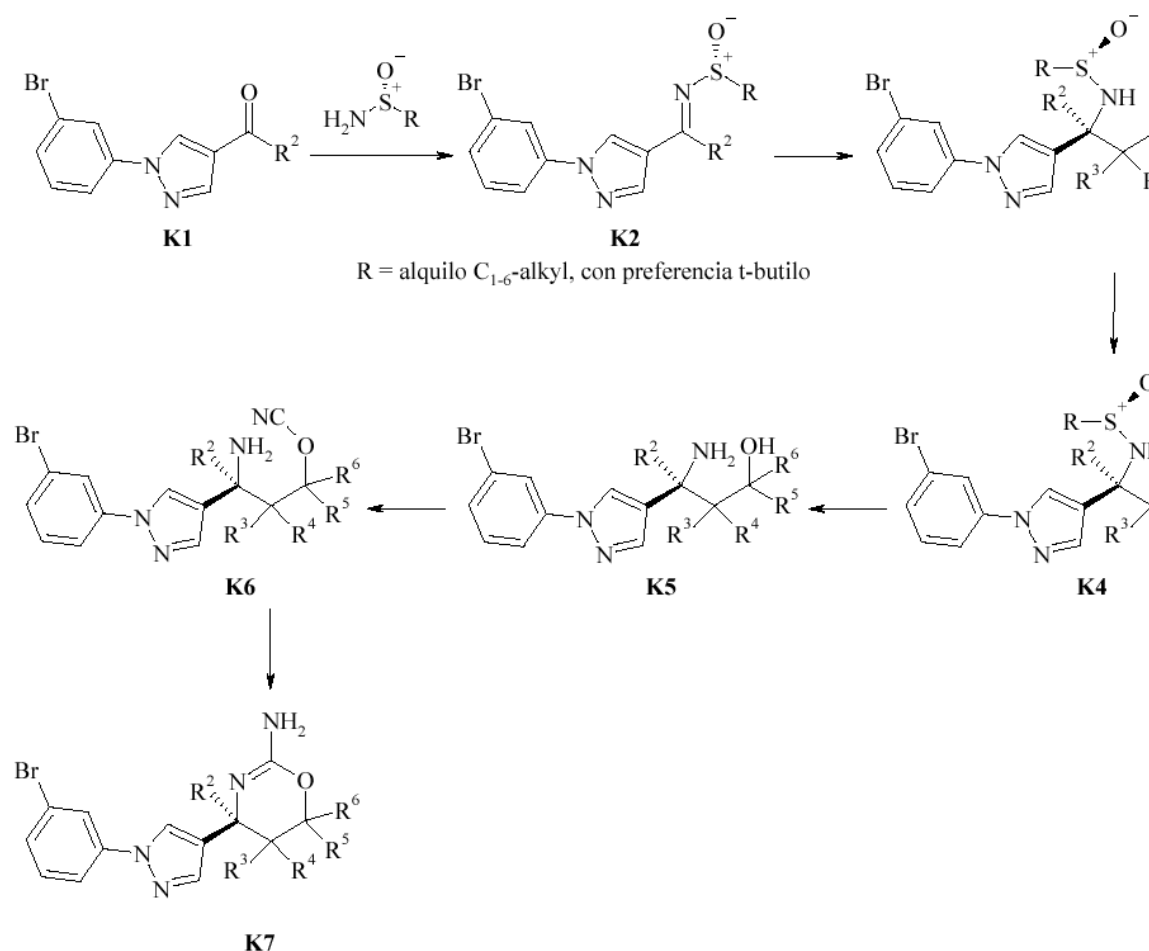
Los alcoholes de la fórmula K4, en la que R⁵, R⁶ son diferentes de hidrógeno, pueden obtenerse por reacción de los ésteres de la fórmula K3 con un exceso de un reactivo de Grignard o de un organolitio, p.ej. un haluro de metil- o etilmagnesio, metil-litio, etc., en un disolvente de tipo éter, p.ej. éter de dietilo o
5 con mayor preferencia tetrahidrofurano, a una temperatura entre -78 y 70°C, con preferencia entre 0 y 23°C.

La hidrólisis del grupo director quiral del sulfinamida-alcohol de la fórmula K4 para generar el aminoalcohol de la fórmula K5 puede efectuarse en condiciones ácidas por tratamiento con un ácido inorgánico, p.ej. ácido sulfúrico o con
10 preferencia ácido clorhídrico, en un disolvente de tipo éter, p.ej. éter de dietilo, tetrahidrofurano o con mayor preferencia 1,4-dioxano, a una temperatura entre 0°C y 50°C, con preferencia a temperatura ambiente.

La aminooxazina de la fórmula K7 puede obtenerse directamente por reacción de un aminoalcohol de la fórmula K5 con bromuro de cianógeno en un
15 disolvente de tipo alcohol, con preferencia en etanol.

Como alternativa, las aminooxazinas de la fórmula K7 pueden obtenerse a través de un derivado intermedio cianato aislado de la fórmula K6. Los aminoalcoholes de la fórmula K5 pueden hacerse reaccionar con bromuro de cianógeno en presencia de un acetato alcalino en un disolvente de tipo alcohol, con prefe-
20 rencia etanol, a una temperatura entre temperatura ambiente y 60°C, con preferencia a 40°C, obteniéndose los derivados cianato de la fórmula K6.

La formación de las aminooxazinas de la fórmula K7 puede efectuarse por reacción de los derivados cianato de la fórmula K6 con hidróxido amónico en un disolvente de tipo alcohol, con preferencia metanol, a una temperatura entre tem-
25 peratura ambiente y 100°C, con preferencia a 60°C.



Esquema K: obtención del bloque de síntesis K7.

- La protección del grupo amino de los compuestos de la fórmula J6 para
- 5 producir los compuestos de la fórmula general J7 puede realizarse por reacción con dicarbonato de di-tert-butilo en condiciones básicas, p.ej. en presencia de una amina, p.ej. trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente de tipo tetrahidrofurano, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente y en presencia de la 4-dimetilamino-piridina como catalizador.
- 10 La hidrólisis del grupo éster y la eliminación concomitante de uno de los grupos protectores de amino de los compuestos de la fórmula J7 puede realizarse por tratamiento con soluciones acuosas de hidróxidos alcalinos, p.ej. hidróxido

sódico o hidróxido de litio, en disolventes de tipo alcohol, p.ej. metanol o etanol, obteniéndose los ácidos carboxílicos de la fórmula J8.

La condensación de las aminas de la fórmula Z-NH₂ y los ácidos carboxílicos de la fórmula J8 para sintetizar las amidas de la fórmula J9 puede efectuarse en un disolvente de tipo metanol con el cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidratado (DMTMM) u otros agentes de condensación, por ejemplo el hexafluorofosfato de O-(benzo-triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), en presencia de una amina, por ejemplo la trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente de tipo acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.

La eliminación del grupo protector tert-butoxi-carbonilo de los compuestos de la fórmula J9 para producir los compuestos de la fórmula I.8 puede efectuarse con un ácido, por ejemplo con ácido trifluoracético o ácido clorhídrico, en disolventes inertes de tipo diclorometano, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.

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, mez-

cla 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
5 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 in-
10 vención 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 compues-
15 tos de la presente invención llevan asociada la inhibición de la actividad de la BACE1 y/o de la BACE2. Se investigan estos compuestos mediante el ensayo que se describe a continuación.

Ensayo celular de reducción de la A β

a) Las células HEK293 humanas, que se transfectan de modo estable con
20 un vector que expresa un cDNA del gen APP wt humano (APP695), se transfectan para evaluar la potencia de los compuestos en un ensayo celular. Se siembran las células en placas de microvaloración de 96 hoyos en un medio de cultivo celular (Iscove, más un 10% (v/v) suero fetal bovino, glutamina, penicilina/estreptomicina) hasta un confluencia de aprox. el 80% y se añaden los com-
25 puestos were en una concentración 10x en un volumen 1/10 de medio sin FCS que contiene un 8% de DMSO (la concentración final del DMSO se mantiene en el 0,8% v/v). Después de una incubación a 37°C con un 5% de CO₂ durante 18-20 h

y en un incubador humidificado, se recoge el líquido sobrenadante del cultivo para determinar la concentración de la A β 40. Se recubren las placas ELISA de 96 hoyos (p.ej. Nunc MaxiSorb) con un anticuerpo monoclonal que reconoce específicamente el extremo C de la A β 40 (Brockhaus y col., NeuroReport 9, 1481-1486, 5 1998). Después de bloquear los sitios de fijación no específicos p.ej. con un 1 % de BSA y de lavarlos, se añaden los líquidos sobrenadantes del cultivo en diluciones apropiadas junto con un anticuerpo de detección de la A β unida a la peroxidasa de rábano rusticano (p.ej., el anticuerpo 4G8, Senetek, Maryland Heights, MO) y se incuban durante un tiempo de 5 a 7 h. A continuación se lavan los hoyos 10 de la placa de microvaloración intensamente con una solución salina tamponada con Tris que contiene un 0,05% de Tween 20 y se revela el ensayo con tetrametilbencidina/H₂O₂ en un tampón de ácido cítrico. Una vez interrumpida la reacción con un volumen de H₂SO₄ 1 N se mide la mezcla reaccionante en un lector ELISA en una longitud de onda de 450 nm. Se calculan las concentraciones de A β en los 15 líquidos sobrenadantes de los cultivos a partir de una curva estándar obtenida con cantidades conocidas del péptido A β puro.

b) Como alternativa puede aplicarse el ensayo llamado Abeta 40 AlphaLI-SA. 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, 20 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 A β 25 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).
- 10 Los valores IC₅₀ se calculan empleando el programa informático Excel XLfit.

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

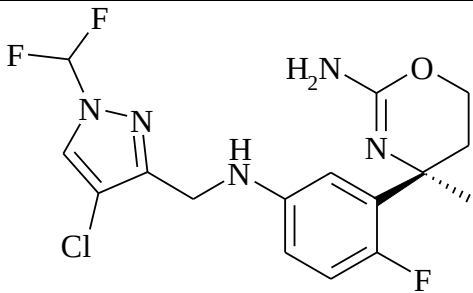
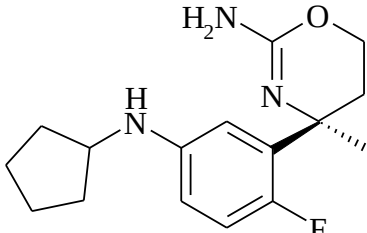
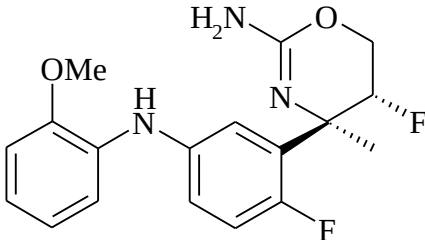
- Este ensayo se base en el principio de la inhibición de la descomposición de la TMEM27 humana por la BACE2 celular endógena en la línea celular de rata
- 15 INS1e y vertido desde la superficie celular sobre el medio de cultivo con posterior detección en un ensayo ELISA. La inhibición de la BACE2 impide la descomposición y el vertido de una manera dependiente de la dosis.

- La línea celular estable "INS-TMEM27" representa una línea celular derivada de la INS1e con expresión inducible (empleando el sistema TetOn) de la
- 20 hTMEM27 de longitud completa en una manera dependiente de la doxíciclina. Se cultivan las células a lo largo de todo el ensayo en un medio RPMI 1640 + Gluta-max (Invitrogen) penicilina/estreptomycin, 10% de suero fetal bovino, piruvato 100 mM, beta-mercaptoetanol 5 mM, 100 microgramos/ml de G418 y 100 microgramos/ml de higromicina y se cultivan a 37°C en un incubador de cultivo celular
- 25 estándar de CO₂ en forma de cultivo inadherente.

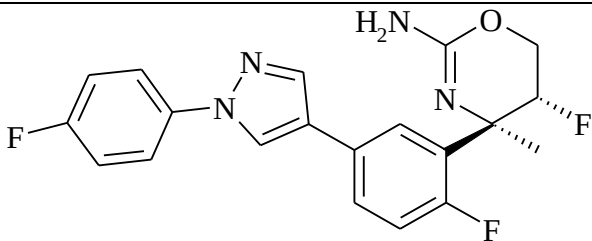
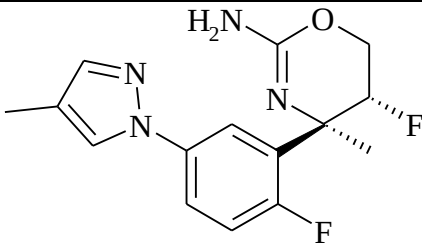
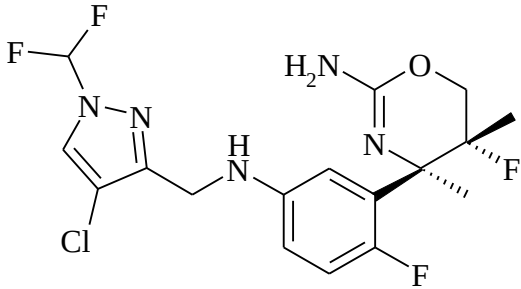
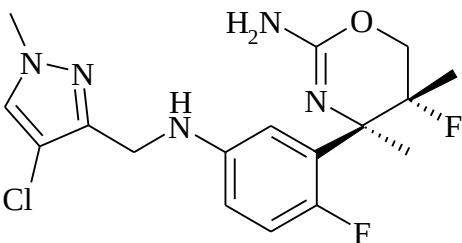
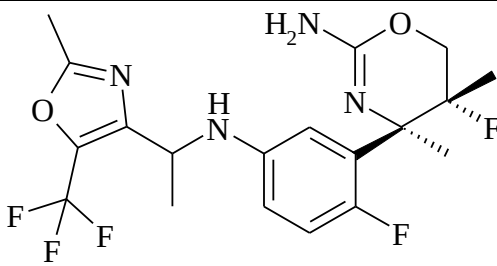
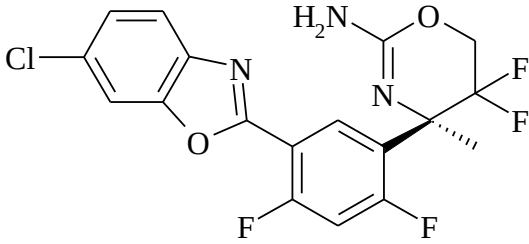
Se siembran las células INS-TMEM27 en placas de 96 hoyos. Después de 2 días de cultivo se añade el inhibidor de la BACE2 en un intervalo de concentra-

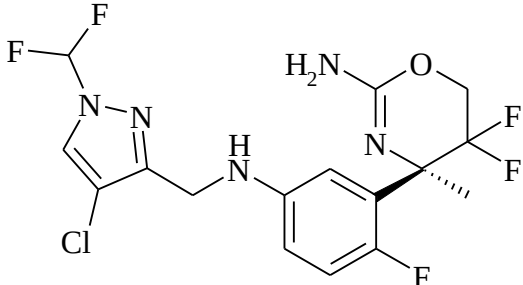
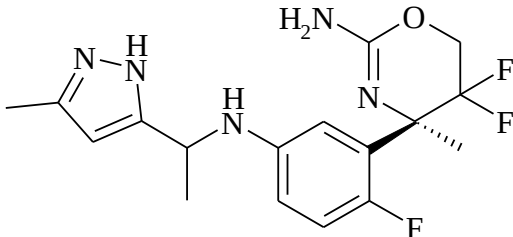
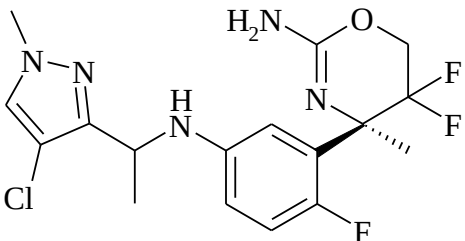
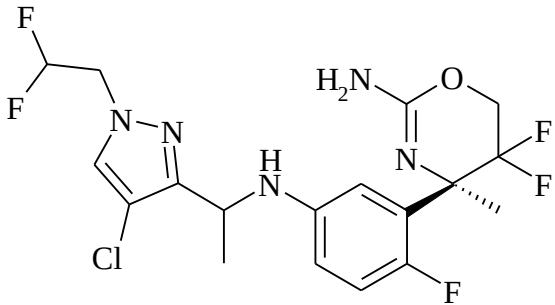
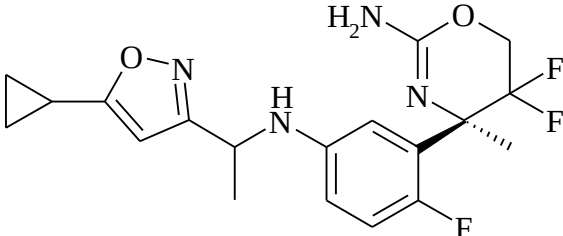
ciones requerido por el ensayo y después de dos horas más se añade la doxiciclina hasta una concentración final de 500 ng/ml. Se incuban las células durante 46 horas más y se recoge el líquido sobrenadante para detectar las TMEM27 vertidas.

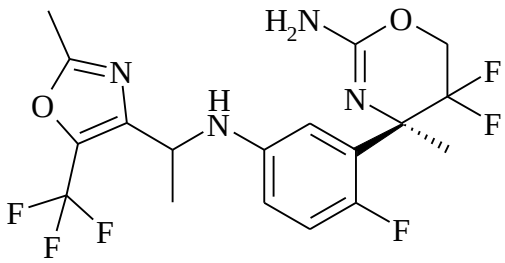
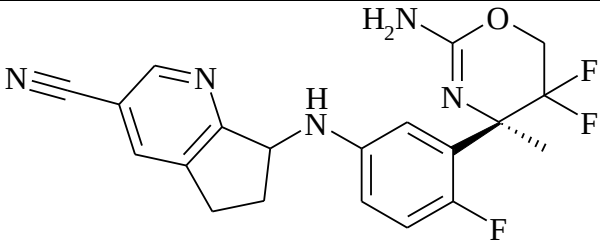
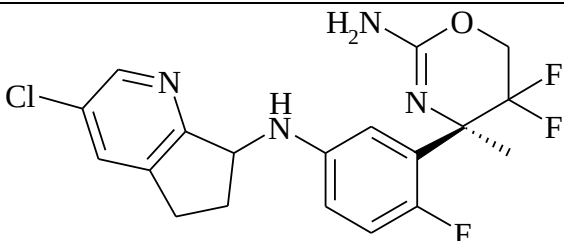
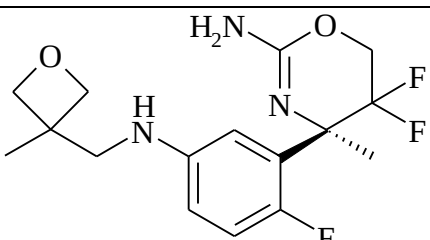
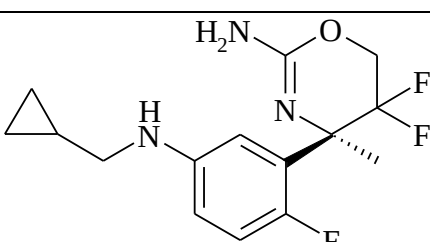
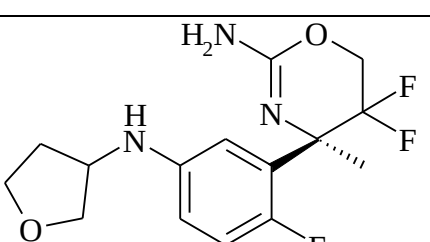
- 5 Se realiza un ensayo ELISA (empleando un par de anticuerpos de ratón anti-TMEM27-humano, dirigido contra el dominio extracelular de la TMEM27) para detectar la TMEM27 en el medio de cultivo. Se calcula la EC_{50} de la inhibición de la BACE2 empleando una lectura ELISA para cada concentración de inhibidor con un programa informático estándar de ajuste de curvas, por ejemplo el XLFit del
- 10 programa de hoja de cálculo extensible Excel.

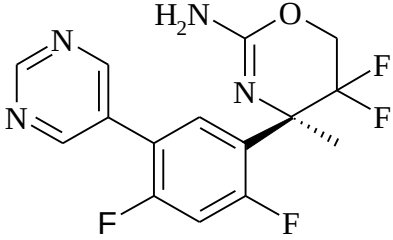
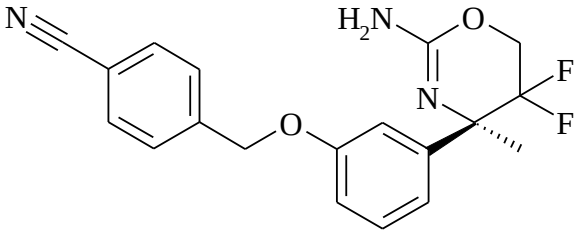
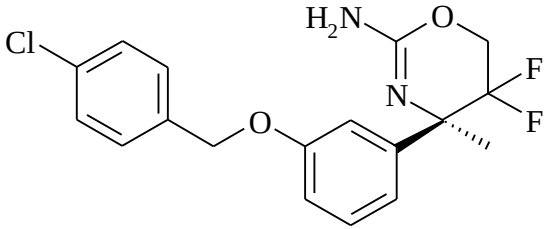
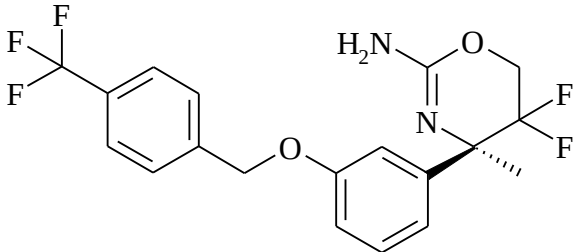
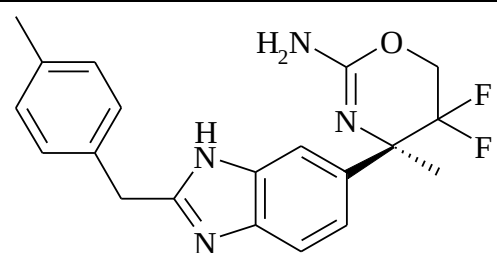
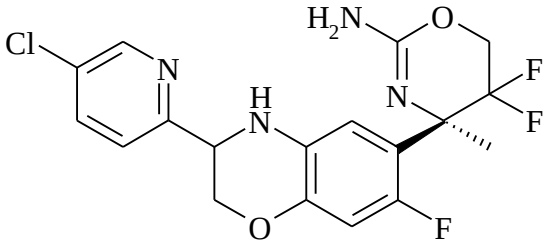
ej.	estructura	BACE1 act. cel. A β 40 IC ₅₀ [μ M]	BACE1 act. cel. IC ₅₀ [μ M]
1		0,013 ^{a)}	0,180
2		0,340 ^{a)}	-
3		0,310 ^{a)}	0,970

ej.	estructura	BACE1 act. cel. Aβ40 IC ₅₀ [μM]	BACE1 act. cel. IC ₅₀ [μM]
4		0,370 ^{a)}	1,810
5		0,540 ^{a)}	1,129
6		0,660 ^{a)}	-
7		0,780 ^{a)}	0,240
8		0,022 ^{a)}	0,164
9		0,190 ^{a)}	-

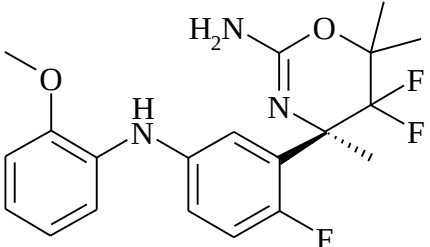
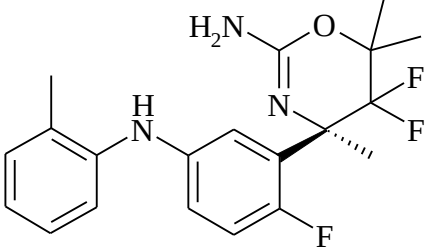
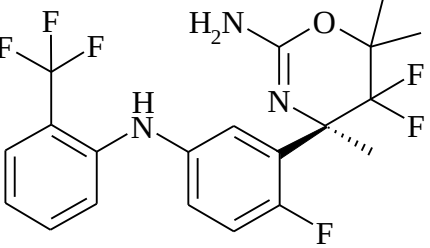
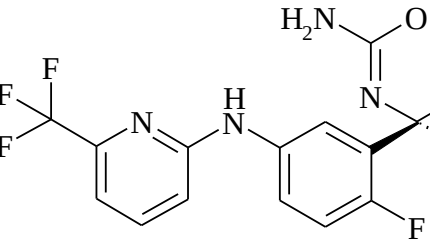
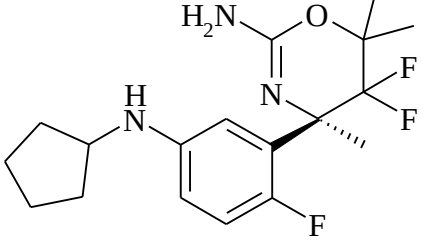
ej.	estructura	BACE1 act. cel. A β 40 IC ₅₀ [μ M]	BACE1 act. cel. IC ₅₀ [μ M]
10		0,360 ^{a)}	-
11		1,300 ^{a)}	-
12		0,039 ^{a)}	0,588
13		0,048 ^{a)}	0,079
14		-	0,068
15		1,280 ^{b)}	-

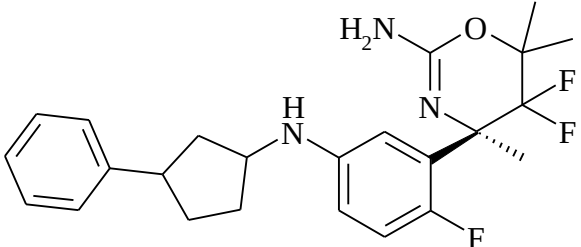
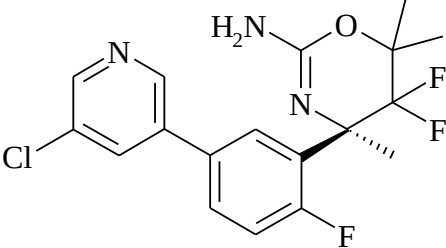
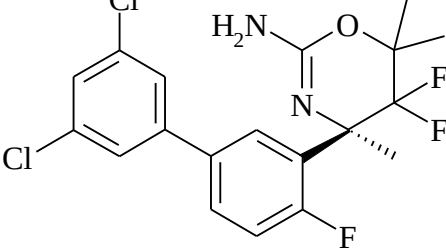
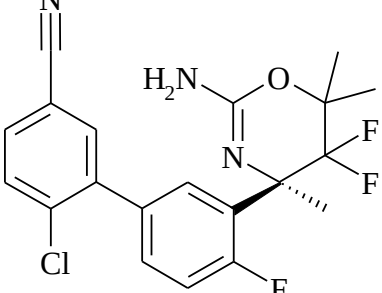
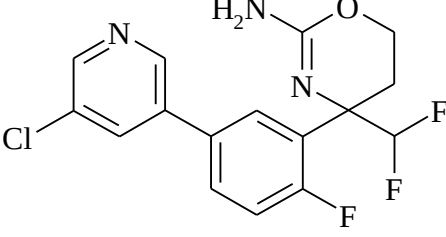
ej.	estructura	BACE1 act. cel. Aβ40 IC ₅₀ [μM]	BACE1 act. cel. IC ₅₀ [μM]
16		0,113 ^{a)}	2,524
17		0,430 ^{a)}	-
18		1,230 ^{a)}	-
19		1,795 ^{a)}	-
20		2,000 ^{a)}	-

ej.	estructura	BACE1 act. cel. Aβ40 IC ₅₀ [μM]	BACE1 act. cel. IC ₅₀ [μM]
21		-	-
22		0,011 ^{a)}	0,753
23		0,073 ^{a)}	1,704
24		0,300 ^{a)}	-
25		0,310 ^{a)}	1,654
26		0,400 ^{a)}	-

ej.	estructura	BACE1 act. cel. A β 40 IC ₅₀ [μ M]	BACE1 act. cel. IC ₅₀ [μ M]
33		0,380 ^{b)}	-
34		1,400 ^{a)}	-
35		4,000 ^{a)}	-
36		7,740 ^{a)}	-
37		0,300 ^{a)}	-
38		5,460 ^{a)}	-

ej.	estructura	BACE1 act. cel. Aβ40 IC ₅₀ [μM]	BACE1 act. cel. IC ₅₀ [μM]
39		5,670 ^{a)}	-
40		6,020 ^{a)}	10,861
41		6,620 ^{a)}	-
42		1,470 ^{a)}	-
43		1,650 ^{a)}	4,136

ej.	estructura	BACE1 act. cel. Aβ40 IC ₅₀ [μM]	BACE1 act. cel. IC ₅₀ [μM]
44		2,090 ^{a)}	2,980
45		2,920 ^{a)}	-
46		6,920 ^{a)}	-
47		4,170 ^{b)}	2,752
48		0,290 ^{a)}	1,425

ej.	estructura	BACE1 act. cel. Aβ40 IC ₅₀ [μM]	BACE1 act. cel. IC ₅₀ [μM]
49		1,210 ^{b)}	-
50		9,080 ^{a)}	-
51		14,460 ^{a)}	3,351
52		2,880 ^{b)}	-
53		0,502 ^{b)}	-

ej.	estructura	BACE1 act. cel. A β 40 IC ₅₀ [μ M]	BACE1 act. cel. IC ₅₀ [μ M]
54B		0,220 ^{b)}	-
55		1,446 ^{b)}	-
56		0,800 ^{b)}	-
57		3,700 ^{b)}	-
58		2,010 ^{b)}	-
59		3,119 ^{b)}	-

ej.	estructura	BACE1 act. cel. Aβ40 IC ₅₀ [μM]	BACE1 act. cel. IC ₅₀ [μM]
60		4,620 ^{b)}	-
61		0,720 ^{b)}	-
62		0,420 ^{b)}	-
63		0,360 ^{b)}	1,350
65		0,180 ^{b)}	-
K7.1		1,440 ^{b)}	-

Tabla 1: Valores IC₅₀ de compuestos de ejemplos elegidos; ^{a)} y ^{b)} indican el correspondiente ensayo celular que se ha realizado.

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
5 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 acepta-
10 bles 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
15 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
20 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, coloran-
25 tes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

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

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y tendrá que ajustarse, como es obvio, a los requisitos individuales de cada caso particular. En caso de administración, la dosificación para adultos puede variar entre 0,01 mg y 1000 mg al día de un compuesto de la fórmula general I, en especial de 1 a 500 mg al día, 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. Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente de 1 a 500 mg, con preferencia de 1 a 100 mg de un compuesto de la fórmula I. Los ejemplos de composiciones según la invención son los siguientes:

Ejemplo A

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

<u>ingrediente</u>	mg/tableta			
	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 2: 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.
- 5 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>	mg/cápsula			
	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

10 Tabla 3: 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 trituradora. Se traslada de nuevo la mezcla a la mezcladora; se le añade el talco y se mezclan a fondo. Se envasa la mezcla en una máquina en cápsulas apropiadas, p.ej. en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo B-2

Se fabrican cápsulas de gelatina blanda de la composición siguiente:

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

Tabla 4: posible composición de ingredientes para cápsulas de gelatina

10 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 5: 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.

5 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 6: posible composición de supositorio

Procedimiento de fabricación

Se funde la masa de supositorio en un recipiente de vidrio o de acero, se
10 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.

15 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 sufici.	hasta pH 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Tabla 7: 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 8: 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.

Generalidades

EM: Los espectros de masas (EM) se registran en un método de spray iónico positivo o negativo (ISP o ISN) en un aparato Perkin-Elmer de tipo SCIEX API 300 o en un método de impacto electrónico (EI, 70 eV) en un espectrómetro

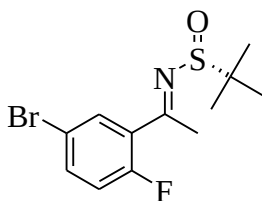
5 Finnigan MAT SSQ 7000.

Síntesis de los compuestos intermedios sulfinil-iminas A2

Procedimiento general

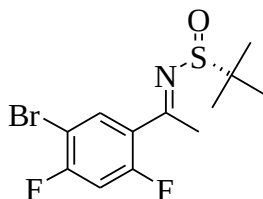
Se trata sucesivamente una solución de la (R)-(+)-tert-butilsulfonamida (66 mmoles) en tetrahidrofurano (350 ml) con la cetona A1 (72,6 mmoles) y etóxido de titanio (IV) (132 mmoles) y se agita la solución a la temperatura de reflujo durante 10 horas. Para la purificación se enfría la mezcla a 22°C y se trata con salmuera (400 ml). Se agita la suspensión durante 10 minutos, después se filtra a través de Dicalite®. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente ciclohexano/acetato de etilo, obteniéndose la sulfinil-imina A2 pura.

Compuesto intermedio A2.1



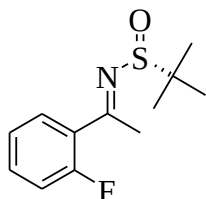
Partiendo del producto comercial 1-(2-fluor-5-bromo-fenil)-etanona {CAS [477-89-3]} se obtiene el producto [1-(2-fluor-5-bromo-fenil)-(E)-etilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico en forma de aceite rojo pálido. EM (ISP): $m/z = 320,3 [M+H]^+$.

Compuesto intermedio A2.2 (Q = Br, R^{1a} y R^{1b} = F, R² = Me)



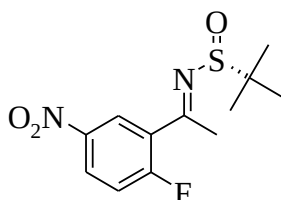
Partiendo del producto comercial 1-(5-bromo-2,4-difluorfenil)-etanona {CAS [864773-64-8]} se obtiene el producto [1-(5-bromo-2,4-difluor-fenil)-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico en forma de aceite rojo
5 pálido. EM (ISP): $m/z = 338,1 [M+H]^+$ y $340,1 [M+2+H]^+$.

Compuesto intermedio A2.3



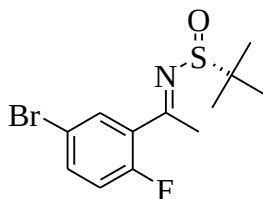
Partiendo del producto comercial 1-(2-fluorfenil)-etanona se obtiene el producto [1-(2-fluor-fenil)-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico en forma de aceite marrón. EM (ISP): $m/z = 242,3 [M+H]^+$.
10

Compuesto intermedio A2.4



Partiendo de la 1-(2-fluor-5-nitro-fenil)-etanona se obtiene el producto [1-(2-fluor-5-nitro-fenil)-(E)-etilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico en forma de sólido amarillo pálido. EM (ISP): $m/z = 287,0 [M+H]^+$.
15

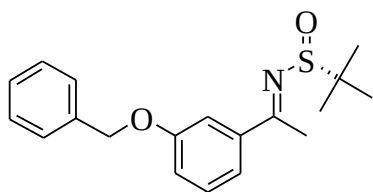
Compuesto intermedio A2.5



Partiendo del producto comercial 1-(2-fluor-5-bromo-fenil)-etanona {CAS [477-89-3]} se obtiene el producto [1-(2-fluor-5-bromo-fenil)-(E)-etilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico en forma de aceite rojo pálido. EM (ISP):

5 $m/z = 320,3 [M+H]^+$.

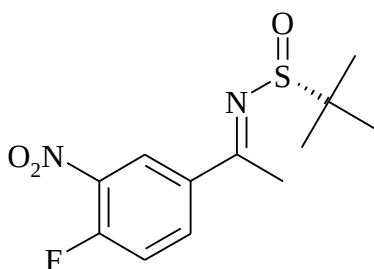
Compuesto intermedio A2.6



Partiendo del producto comercial 1-(3-benciloxi-fenil)-etanona se obtiene el producto [1-(3-benciloxi-fenil)-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico en forma de aceite amarillo. EM (ISP): $m/z = 330,2 [M+H]^+$.

10

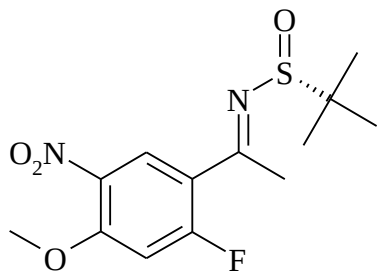
Compuesto intermedio A2.7



Partiendo del producto comercial 1-(4-fluor-3-nitro-fenil)-etanona se obtiene el producto [1-(4-fluor-3-nitro-fenil)-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico en forma de sólido amarillo pálido. EM (ISP): $m/z = 287,0 [M+H]^+$.

15

Compuesto intermedio A2.8

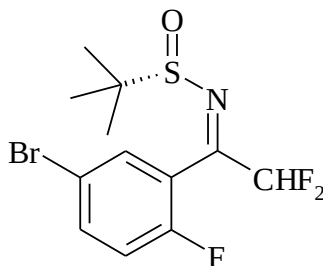


Partiendo de la 1-(2-fluor-4-metoxi-5-nitro-fenil)-etanona se obtiene la [1-(2-fluor-4-metoxi-5-nitro-fenil)-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico en forma de aceite rojo. EM (ISP): $m/z = 317,1 [M+H]^+$.

5 Se obtiene la 1-(2-fluor-4-metoxi-5-nitro-fenil)-etanona del modo siguiente:

Se enfría a -20°C el ácido sulfúrico (157 g, 85,2 ml, 1,6 moles) y se le añade en porciones la 1-(2-fluor-4-metoxifenil)-etanona (25 g, 149 mmoles) de manera que la temperatura se mantenga por debajo de -15°C . A continuación se añade por goteo durante 20 minutos una solución de ácido sulfúrico (64,4 g, 35 ml, 657 mmoles) y ácido nítrico fumante (18,7 g, 12,4 ml, 297 mmoles) manteniendo la temperatura por debajo de -15°C . Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante viscosa a -15°C durante 20 minutos más. Para la separación se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla de hielo y agua (400 ml) y se continúa la agitación durante 10 minutos. Se filtra la suspensión blanca mate y se lava varias veces con agua. Se seca el sólido ligeramente amarillo a 45°C antes de cristalizar en una mezcla de acetato de etilo y heptano (200 ml - 600 ml, se añade carbón). Se obtiene la 1-(2-fluor-4-metoxi-5-nitro-fenil)-etanona (26,1 g, rendimiento = 82%) en forma de cristales de color amarillo pálido. EM (ISP): $m/z = 214,2 [M+H]^+$. Además se obtiene el regioisómero 1-(2-fluor-4-metoxi-3-nitro-fenil)-etanona (0,6 g, rendimiento = 2%) en forma de sólido blanco.

Compuesto intermedio A2.9



Partiendo de la 1-(5-bromo-2-fluorfenil)-2,2-difluor-etanona y la (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfinamida se obtiene la (S,E)-N-(1-(5-bromo-2-fluorfenil)-2,2-difluoretilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (14,49 g, rendimiento = 78,0%) en forma de aceite amarillo. EM (ISP): $m/z = 355,9 [M+H]^+$ y $357,9 [M+2+H]^+$.

Se obtiene la 1-(5-bromo-2-fluorfenil)-2,2-difluor-etanona del modo siguiente:

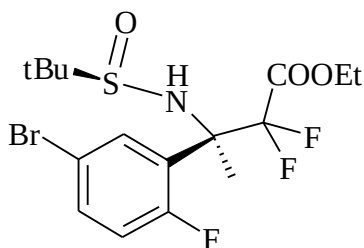
Se enfría a -78°C una solución de la diisopropilamina (12,7 g, 17,9 ml, 126 mmoles) en tetrahidrofurano (375 ml) y se añade por goteo el n-butil-litio (1,6 M en hexano) (78,6 ml, 126 mmoles). Después de agitar durante 10 minutos se añade por goteo el producto comercial 1-bromo-4-fluorobenceno {CAS[460-00-4]} (20 g, 12,4 ml, 114 mmoles) a una temperatura como máx. de -60°C . Se continúa la agitación a -70°C durante 2,5 horas. Se añade por goteo el difluoracetato de etilo (17,0 g, 13,7 ml, 137 mmoles). Se calienta la mezcla a -10°C y se vierte sobre ácido clorhídrico 1 M. Se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra, obteniéndose un líquido amarillo (34 g; 118%). Se purifica el residuo por cromatografía a través de 200 g de gel de sílice con una mezcla 3:1 de ciclohexano y acetato de etilo como eluyente, obteniéndose la 1-(5-bromo-2-fluorfenil)-2,2-difluoretanona (26,5 g, rendimiento = 91,6%) en forma de líquido amarillo. EM (EI): $m/z = 252,0 [M]^+$ y $254,0 [M+2]^+$.

Síntesis de los compuestos intermedios ésteres de sulfinamida A3

Procedimiento general (reacción de Reformatsky)

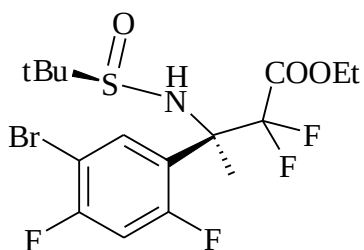
En atmósfera inerte, en un aparato seco se calienta a reflujo una suspensión de polvo de cinc recién activado (1,63 g, 24,9 mmoles) en tetrahidrofurano seco (70 ml). Se añade por goteo durante un período de 15 min una solución de la sulfinil-imina A2 (24,9 mmoles) y el bromoacetato (24,9 mmoles) en tetrahidrofurano seco (15 ml) y se calienta la suspensión a reflujo durante 5 horas. Se reparte la mezcla enfriada entre una solución acuosa saturada de cloruro amónico y acetato de etilo, se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash empleando como eluyente heptano en acetato de etilo, obteniéndose el éster de sulfinamida A3.

10 Compuesto intermedio A3.1



Partiendo de la [1-(2-fluor-5-bromo-fenil)-(E)-etilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (compuesto intermedio A2.1) y el 2-bromo-2,2-difluoracetato de etilo se obtiene el producto (3R)-3-((R)-1,1-dimetiletil-sulfinamido)-2,2-difluor-3-(2-fluor-5-bromo-fenil)butanoato de etilo en forma de aceite anaranjado. EM (ISP): $m/z = 446,1 [M+H]^+$.

15 Compuesto intermedio A3.2

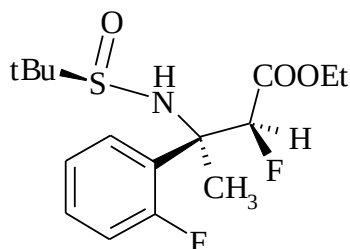


Partiendo de la [1-(5-bromo-2,4-difluor-fenil)-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (compuesto intermedio A2.2) y el 2-bromo-2,2-

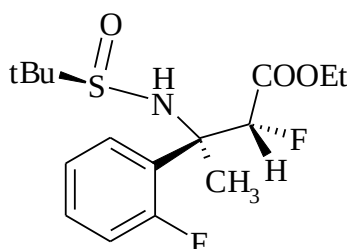
20

difluoracetato de etilo se obtiene el producto (R)-3-(5-bromo-2,4-difluor-fenil)-2,2-difluor-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo en forma de aceite anaranjado. EM (ISP): $m/z = 462,1 [M+H]^+$ y $464,1 [M+2+H]^+$.

Compuestos intermedios A3.3 y A3.4



A3.3



A3.4

5

Partiendo de la [1-(2-fluorfenil)-(E)-etilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (compuesto intermedio A2.1) y el 2-bromo-2-fluoracetato de etilo se obtiene el isómero menor de elución más rápida, el (2S,3R)-2-fluor-3-(2-fluor-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (compuesto intermedio A3.3), en forma de aceite marrón oscuro. EM (ISP): $m/z = 348,2 [M+H]^+$.

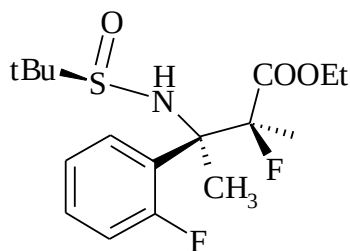
10

La segunda fracción contiene el isómero mayor de elución más lenta, el (2R,3R)-2-fluor-3-(2-fluor-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (compuesto intermedio A3.4), en forma de aceite marrón. EM (ISP): $m/z = 348,2 [M+H]^+$.

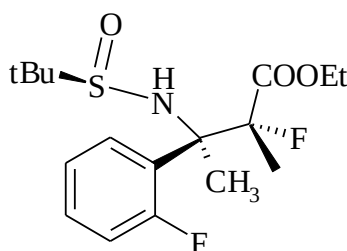
15

Síntesis de los compuestos intermedios ésteres de sulfinamida A3.5 y

A3.6



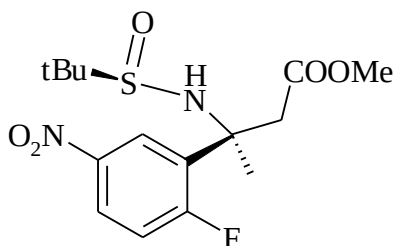
A3.5



A3.6

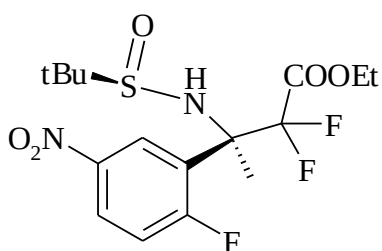
En atmósfera inerte y en un aparato seco se trata una solución de la diisopropilamina (3,35 g, 101 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) con n-butil-litio (1,6 M en hexano, 20,7 ml). Se agita la solución a -7°C durante 40 minutos. A continuación se enfría la solución a -75°C y se le añade por goteo una solución
5 del 2-fluorpropanoato de etilo (3,98 g, 33,2 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml). Pasados 40 minutos se añade lentamente por goteo una solución del triisopropóxido de clorotitanio (8,64 g, 33,2 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml). Pasados 40 minutos a -72°C, a la solución de color anaranjado se le añade por goteo una solución de la [1-(2-fluorfenil)-(E)-etilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-
10 sulfínico (compuesto intermedio A2.3) (4,0 g, 16,6 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml). Se continúa la agitación a -72°C durante 4 horas, después se mantiene la mezcla reaccionante a -20°C durante 17 horas. Para la separación se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa de cloruro amónico (del 13%, 100 ml). Se diluye con agua el precipitado formado y se extrae la mezcla resultante
15 tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se reúnen, se secan y se concentran a presión reducida. Por purificación del producto en bruto mediante cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 5:2 de heptano y acetato de etilo se obtiene una mezcla 1:2 del (2S,3R)-2-fluor-3-(2-fluor-fenil)-2-metil-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-
20 butirato de etilo (A3.5) y el (2R,3R)-2-fluor-3-(2-fluor-fenil)-2-metil-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (A3.6) (4,43 g, 74%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 362,2 [M+H]^+$.

Compuesto intermedio A3.7 (obtención similar al A3.5)



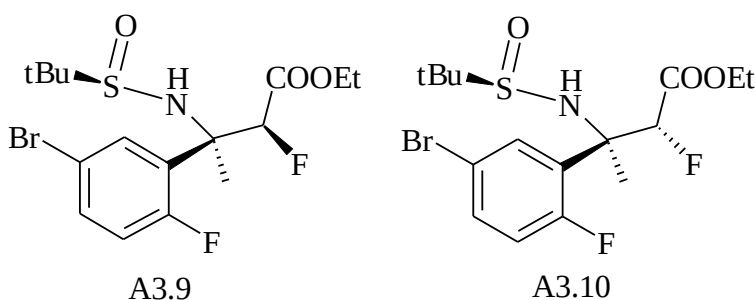
Partiendo de la [1-(2-fluor-5-nitro-fenil)-(E)-etil-ideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (compuesto intermedio A2.4) se obtiene el producto, el (S)-3-(2-fluor-5-nitro-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de metilo, en forma de sólido amarillo. EM (ISP): $m/z = 361,2 [M+H]^+$.

- 5 Compuesto intermedio A3.8 (procedimiento general por reacción de Reformatsky)



- Partiendo de la [1-(2-fluor-5-nitro-fenil)-(E)-etil-ideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (compuesto intermedio A2.4) se obtiene el producto
10 (R)-2,2-difluor-3-(2-fluor-5-nitro-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo en forma de aceite anaranjado. EM (ISP): $m/z = 411,2 [M+H]^+$.

Compuestos intermedios A3.9 y A3.10 (procedimiento general por reacción de Reformatsky)

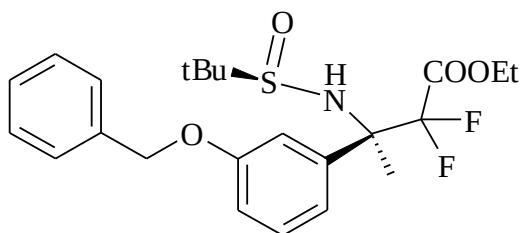


- 15 Partiendo de la [1-(2-fluor-5-bromo-fenil)-(E)-etil-ideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (compuesto intermedio A2.5) después de la cromatografía se obtienen los dos productos epiméricos: el (2S,3R)-3-(5-bromo-2-fluor-fenil)-2-fluor-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (rendimiento = 4%) (A3.9) como el epímero eluido en primer lugar, EM (ISP): $m/z =$

426,0 $[M+H]^+$ y 428,1 $[M+2+H]^+$; el (2R,3R)-3-(5-bromo-2-fluor-fenil)-2-fluor-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (rendimiento = 27%) (A3.10) como el epímero eluido en segundo lugar; y una mezcla de los dos epímeros (rendimiento = 21%); todas las fracciones en forma de aceites de color amarillo pálido.

5 Síntesis de los compuestos intermedios ésteres de sulfinamida A3.11 y A3.12

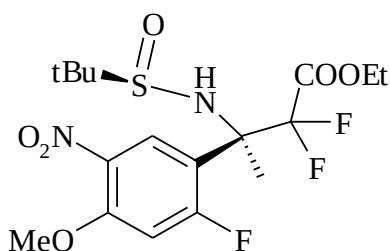
Compuesto intermedio A3.11



En una corriente de argón y en un aparato seco se agitan el cinc (5,07 g, 77,5 mmoles) y el cloruro cuproso (2,64 g, 25,8 mmoles) y se calientan durante 1
10 minuto con una pistola de calor. Después de enfriar a temperatura ambiente se añade tetrahidrofurano (85,1 ml). Se agita la mezcla reaccionante en un baño de aceite a 70°C durante 30 minutos y se enfría a temperatura ambiente. Se añade por goteo manteniendo la temperatura entre 26 y 29°C una solución del bromodi-
15 fluoracetato de etilo (13,5 g, 8,54 ml, 64,6 mmoles) en tetrahidrofurano (25,5 ml). Después de agitar a 23°C durante 10 minutos se añade por goteo una solución de la (R,E)-N-(1-(3-(benciloxi)fenil)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (com-
puesto intermedio A2.6) (8,51 g, 25,8 mmoles) en tetrahidrofurano (25,5 ml) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Para la separa-
20 ción se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade por goteo etanol (3 ml). Se filtra la mezcla a través de un lecho de Dicalite® y se lava con acetato de etilo. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se recoge el residuo en acetato de etilo (40 ml) y se le añade agua. Se filtra de nuevo la emulsión a través de un lecho de Dicalite®. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con aceta-

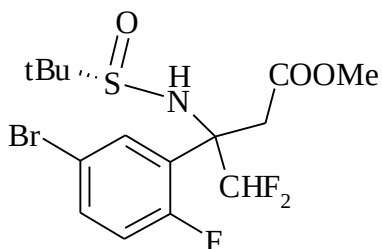
CCOC(=O)C(F)(F)[C@H](N(S(=O)(=O)C(C)(C)C)c1ccc(F)c([N+](=O)[O-])c1)

Compuesto intermedio A3.13



Partiendo de la [1-(2-fluor-4-metoxi-5-nitro-fenil)-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (compuesto intermedio A2.8) se obtiene el producto (R)-2,2-difluor-3-(2-fluor-4-metoxi-5-nitro-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo en forma de aceite rojo. EM (ISP): $m/z = 441,2$ $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio éster de sulfonamida A3.14

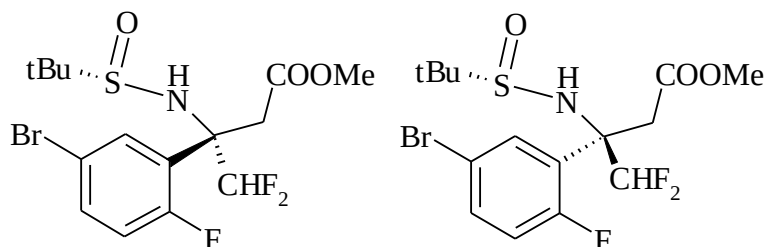


A3.14

Se trata por goteo a -70°C una solución de la diisopropilamina (6,52 g, 9,19 ml, 64,5 mmoles) en tetrahidrofurano (115 ml) con n-butil-litio (1,6 M en hexano) (40,3 ml, 64,5 mmoles) y se continúa la agitación a -70°C durante 15 minutos. Se trata la solución con acetato de metilo (4,77 g, 5,13 ml, 64,5 mmoles) y pasados 30 minutos se le añade por goteo el triisopropóxido de clorotitanio (0,85 M en tetrahidrofurano) (85,7 ml, 72,85 mmoles). Después de agitar a -70°C durante 30 min se trata la mezcla con una solución de la (S,E)-N-(1-(5-bromo-2-fluorfenil)-2,2-difluoretilideno)-2-metil-propano-2-sulfinamida (compuesto intermedio A2.9) (8,2 g, 23,0 mmoles) en tetrahidrofurano (76,4 ml) y se continúa la agitación a -70°C durante 2 horas. Para la separación mediante extracción se trata la mezcla con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (100 ml) y se diluye con acetato de etilo (200 ml). Después de la filtración a través de Dicalite[®] se separa la fase orgánica y se lava con agua y salmuera. Se extraen de nuevo las fases acuosas con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite amarillo (11,5 g; 116%). Se purifica el residuo por cromatografía a través de 50 g de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de acetato de etilo/heptano de 0:100 a 50:50, obteniéndose una mezcla diastereomérica 1:1 del 3-(5-bromo-2-fluorfenil)-3-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-4,4-difluor-butanoato de metilo (7 g, 16,3 mmoles).

les, rendimiento = 70,7%) en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 430,2$ $[M+H]^+$ y $432,1$ $[M+2+H]^+$.

Síntesis de los compuestos intermedios ésteres de sulfinamida A3.15 y A3.16



A3.15

A3.16

Por separación quiral del 3-(5-bromo-2-fluorfenil)-3-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-4,4-difluorbutanoato de metilo (3,8 g, 8,83 mmoles) (compuesto intermedio A3.14) mediante HPLC preparativa quiral a través de una columna Reprosil Chiral NR empleando como eluyente una mezcla de etanol al 5% en n-heptano se obtienen el (S)-3-(5-bromo-2-fluorfenil)-3-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-4,4-difluorbutanoato de metilo (1,55 g, rendimiento = 40,8%) (compuesto intermedio A3.15) en forma de aceite incoloro y el (R)-3-(5-bromo-2-fluorfenil)-3-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-4,4-difluor-butanoato de metilo (1,65 g, rendimiento = 43,4%) (compuesto intermedio A3.15) en forma de aceite incoloro.

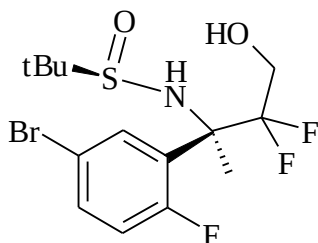
Síntesis de los compuestos intermedios alcoholes de sulfinamida A4

Procedimiento general

Se trata a 0°C una solución del éster de sulfinamida A3 (12,7 mmoles) en tetrahidrofurano seco (50 ml) con borhidruro de litio (25,3 mmoles) y se continúa la agitación a 0°C durante 4 h. Se trata la mezcla reaccionante con ácido acético (2 ml) y agua (50 ml), se extrae con acetato de etilo, se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice em-

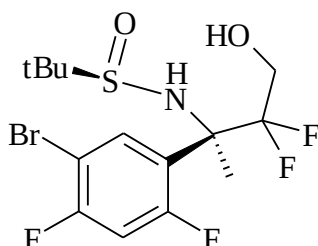
pleando como eluyente una mezcla de n-heptano y acetato de etilo, obteniéndose el compuesto intermedio alcohol de sulfinamida A4 puro.

Compuesto intermedio A4.1



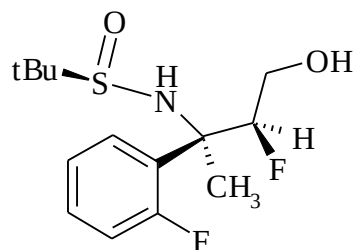
- 5 Partiendo del (3R)-3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2,2-difluor-3-(2-fluor-5-bromo-fenil)butanoato de etilo (compuesto intermedio A3.1) se obtiene el producto, la [(R)-1-(5-bromo-2-fluor-fenil)-2,2-difluor-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, en forma de sólido incoloro. EM (ISP): $m/z = 402,2 [M+H]^+$.

10 Compuesto intermedio A4.2



- 15 Partiendo del (R)-3-(5-bromo-2,4-difluor-fenil)-2,2-difluor-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (compuesto intermedio A3.2) se obtiene el producto, la [(R)-1-(5-bromo-2,4-difluor-fenil)-2,2-difluor-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico; EM (ISP): $m/z = 420,0 [M+H]^+$ y $422,0 [M+2+H]^+$.

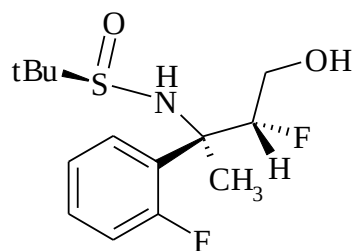
Compuesto intermedio A4.3



A4.3

Partiendo del (2S,3R)-2-fluor-3-(2-fluor-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (compuesto intermedio A3.3) se obtiene la [(1R,2S)-2-fluor-1-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico en forma de aceite viscoso incoloro. EM (ISP): $m/z = 306,1$ $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio A4.4

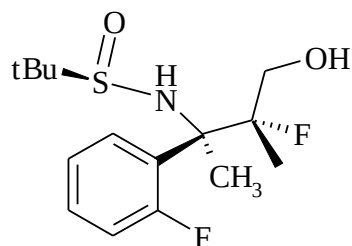


A4.4

Partiendo del (2R,3R)-2-fluor-3-(2-fluor-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (compuesto intermedio A3.4) se obtiene la [(1R,2R)-2-fluor-1-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico en forma de cristales de color rojo pálido. EM (ISP): $m/z = 306,1$ $[M+H]^+$.

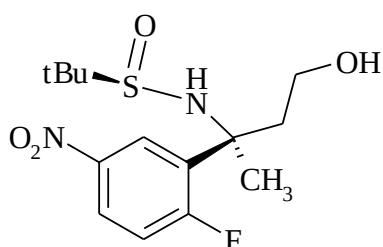
Como alternativa se pueden obtener los dos epímeros A4.3 y A4.4 por reducción de su mezcla del modo descrito antes y la posterior separación por HPLC quiral (Chirapak AD), siendo el A4.3 el epímero eluido en segundo lugar y el A4.4 el epímero eluido en primer lugar.

Compuesto intermedio A4.5



Partiendo de una mezcla 1:2 del (2S,3R)-2-fluor-3-(2-fluor-fenil)-2-metil-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (compuesto intermedio A3.5) y el (2R,3R)-2-fluor-3-(2-fluor-fenil)-2-metil-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (compuesto intermedio A3.6) se obtiene la [(1R,2R)-2-fluor-1-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-1,2-dimetil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (compuesto intermedio A4.5) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 320,1$ $[M+H]^+$. No se aísla el isómero menor.

Compuesto intermedio A4.6

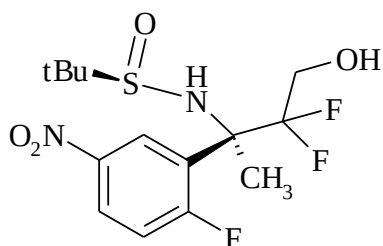


10

Partiendo del (S)-3-(2-fluor-5-nitro-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de metilo (compuesto intermedio A3.7) se obtiene el producto, la [(S)-1-(2-fluor-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico, en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 333,3$ $[M+H]^+$.

15

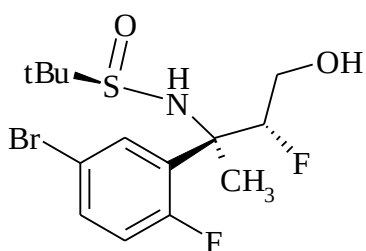
Compuesto intermedio A4.7



Partiendo del (R)-2,2-difluor-3-(2-fluor-5-nitro-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (compuesto intermedio A3.8) se obtiene el producto [(R)-2,2-difluor-1-(2-fluor-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico en forma de sólido ligeramente amarillo. EM

5 (ISP): $m/z = 369,0 [M+H]^+$.

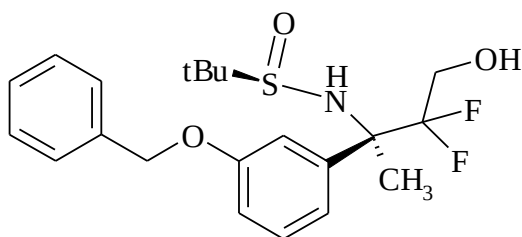
Compuesto intermedio A4.8



Partiendo del (2R,3R)-3-(5-bromo-2-fluor-fenil)-2-fluor-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (compuesto intermedio A3.10) se obtiene el producto [(1R,2R)-1-(5-bromo-2-fluor-fenil)-2-fluor-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico en forma de espuma blanca. EM

10 (ISP): $m/z = 384,1 [M+H]^+$ y $386,3 [M+2+H]^+$.

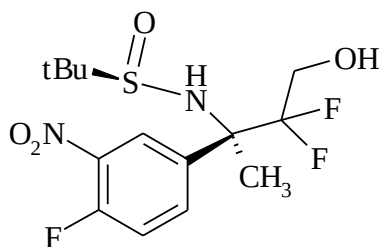
Compuesto intermedio A4.9



Partiendo del (R)-3-(3-benciloxy-fenil)-2,2-difluor-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (compuesto intermedio A3.11) se obtiene el producto [(R)-1-(3-benciloxy-fenil)-2,2-difluor-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 412,3 [M+H]^+$.

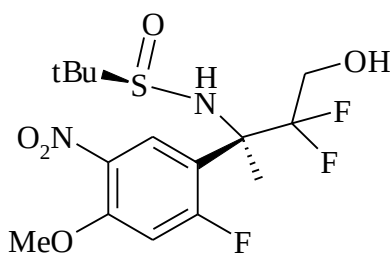
15

Compuesto intermedio A4.10



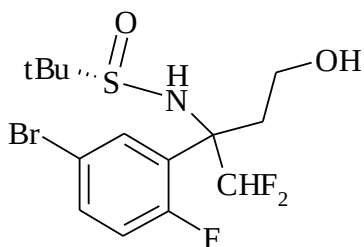
Partiendo del (R)-2,2-difluor-3-(4-fluor-3-nitro-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (compuesto intermedio A3.12) se obtiene el producto [(R)-2,2-difluor-1-(4-fluor-3-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): $m/z = 369,1 [M+H]^+$.

Compuesto intermedio A4.11



Partiendo del (R)-2,2-difluor-3-(2-fluor-4-metoxi-5-nitro-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (compuesto intermedio A3.13) se obtiene el producto [(R)-2,2-difluor-1-(2-fluor-4-metoxi-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico en forma de sólido amarillo. EM (ISP): $m/z = 399,1 [M+H]^+$.

Compuesto intermedio A4.12

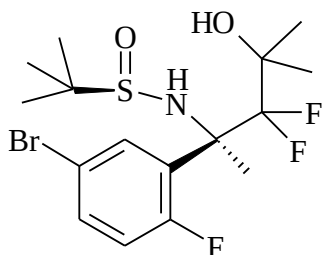


A4.12

Partiendo del 3-(5-bromo-2-fluorfenil)-3-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-4,4-difluorbutanoato de metilo (compuesto intermedio A3.14) se obtiene el producto
5 (S)-N-(2-(5-bromo-2-fluorfenil)-1,1-difluor-4-hidroxibutan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 402,0 [M+H]^+$ y $404,0 [M+2+H]^+$.

Síntesis de los compuestos intermedios alcoholes de sulfonamida B1

Compuesto intermedio B1.1



10

Se enfría a -78°C una solución del (R)-3-(5-bromo-2-fluor-fenil)-3-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-2,2-difluor-butanoato de etilo (compuesto intermedio A3.1) (10,5 g, 23,6 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) y se trata por goteo con una solución del bromuro de metilmagnesio (3,2 M en 2-metil-
15 tetrahidrofurano; 59,1 ml, 189 mmoles). Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a 23°C durante 18 horas. Para separación mediante extracción se vierte la mezcla reaccionante con cuidado sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera y

se seca con sulfato sódico. Por la eliminación del disolvente con vacío se obtiene la (R)-N-((R)-2-(5-bromo-2-fluorfenil)-3,3-difluor-4-hidroxi-4-metil-pentan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (10,565 g, 23,6 mmoles, rendimiento = 99,7%) en forma de goma amarilla, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

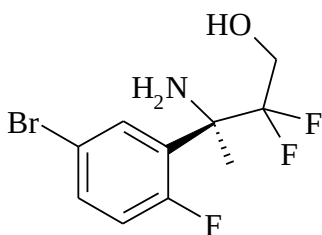
- 5 EM (ISP): $m/z = 430,1 [(M+H)^+]$ y $432,1 [(M+2+H)^+]$.

Síntesis de los compuestos intermedios amino-alcoholes A5 o B2

Procedimiento general

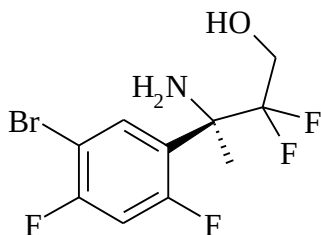
- Se trata una solución de los alcoholes de sulfinamida A4 o B1 (10,3 mmoles) en metanol o tetrahidrofurano (de 30 a 60 ml) con una solución de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 M, 10-13 ml) y se continúa la agitación a 23°C durante un período de 2 a 18 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa de carbonato sódico (2 M), se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra, formándose un residuo que se purifica por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de n-heptano y acetato de etilo, obteniéndose los aminoalcoholes A5 o B2 puros.
- 10
15

Compuesto intermedio amino-alcohol A5.1



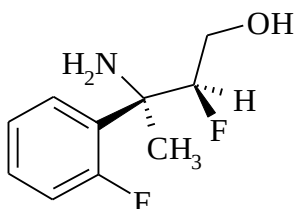
- Partiendo de la [(R)-1-(5-bromo-2-fluor-fenil)-2,2-di-fluor-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (compuesto intermedio A4.1) se obtiene el producto (R)-3-amino-3-(5-bromo-2-fluor-fenil)-2,2-difluor-butan-1-ol en forma de aceite ligeramente marrón. EM (ISP): $m/z = 298,2 [M+H]^+$ y $300,2 [M+2+H]^+$.
- 20

Compuesto intermedio amino-alcohol A5.2



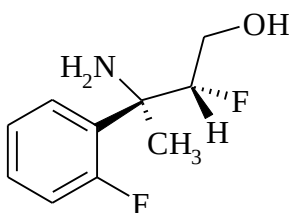
Partiendo de la [(R)-1-(5-bromo-2,4-difluor-fenil)-2,2-difluor-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (compuesto intermedio A4.2) se obtiene el producto (R)-3-amino-3-(5-bromo-2,4-difluor-fenil)-2,2-difluor-butan-1-ol en forma de sólido ceroso incoloro. EM (ISP): $m/z = 315,9$ $[M+H]^+$ y $317,9$ $[M+2+H]^+$.

Compuesto intermedio amino-alcohol A5.3



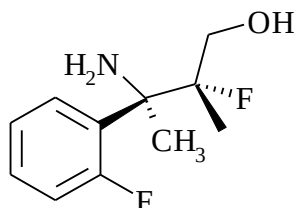
Partiendo de la [(1R,2S)-2-fluor-1-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (compuesto intermedio A4.3) se obtiene el (2S,3R)-3-amino-2-fluor-3-(2-fluor-fenil)-butan-1-ol (rendimiento = 98%) en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 202,3$ $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio amino-alcohol A5.4



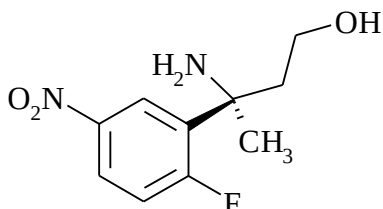
Partiendo de la [(1R,2R)-2-fluor-1-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (compuesto intermedio A4.4) se obtiene el (2R,3R)-3-amino-2-fluor-3-(2-fluor-fenil)-butan-1-ol (rendimiento = 95%) en forma de aceite ligeramente marrón. EM (ISP): $m/z = 202,2$ $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio amino-alcohol A5.5



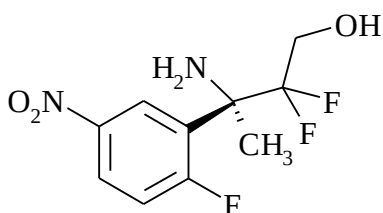
Partiendo de la [(1R,2R)-2-fluor-1-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-1,2-dimetil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (compuesto intermedio
5 A4.5) se obtiene el (2R,3R)-3-amino-2-fluor-3-(2-fluor-fenil)-2-metil-butan-1-ol en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 216,3 [M+H]^+$.

Compuesto intermedio amino-alcohol A5.6



Partiendo de la [(S)-1-(2-fluor-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida
10 del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (compuesto intermedio A4.6) se obtiene el producto (S)-3-amino-3-(2-fluor-5-nitro-fenil)-butan-1-ol en forma de sólido amarillo. EM (ISP): $m/z = 229,2 [M+H]^+$.

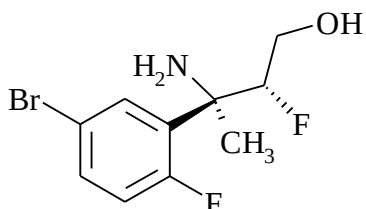
Compuesto intermedio amino-alcohol A5.7



15 Partiendo de la [(R)-2,2-difluor-1-(2-fluor-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (compuesto intermedio A4.7) se obtiene el producto (R)-3-amino-2,2-difluor-3-(2-fluor-5-nitro-fenil)-butan-

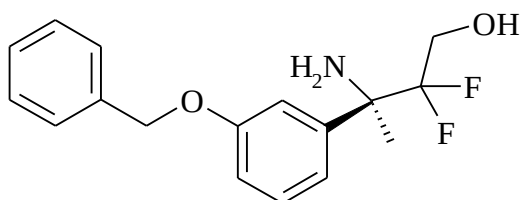
1-ol (2,5 g) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 265,1$ $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio amino-alcohol A5.8



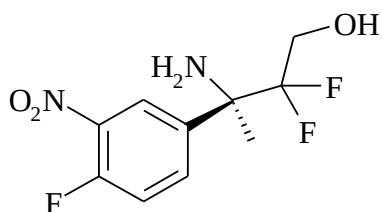
5 Partiendo de la [(1R,2R)-1-(5-bromo-2-fluor-fenil)-2-fluor-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (compuesto intermedio A4.8) se obtiene el producto (2R,3R)-3-amino-3-(5-bromo-2-fluor-fenil)-2-fluor-butan-1-ol en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 280,0$ $[M+H]^+$ y $282,0$ $[M+2+H]^+$.

10 Compuesto intermedio amino-alcohol A5.9



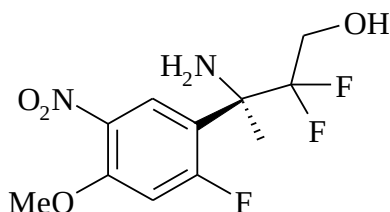
 Partiendo de la [(R)-1-(3-benciloxi-fenil)-2,2-difluor-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (compuesto intermedio A4.9) se obtiene el producto (R)-3-amino-3-(3-benciloxi-fenil)-2,2-difluor-butan-1-ol
15 en forma de aceite amarillo pálido. EM (ISP): $m/z = 308,2$ $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio amino-alcohol A5.10



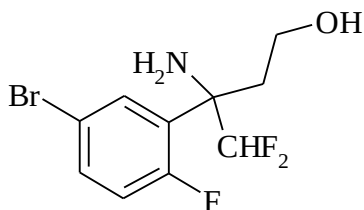
Partiendo de la [(R)-2,2-difluor-1-(4-fluor-3-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (compuesto intermedio A4.10) se obtiene el producto (R)-3-amino-2,2-difluor-3-(4-fluor-3-nitro-fenil)-butan-1-ol en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 265,1 [M+H]^+$.

5 Compuesto intermedio amino-alcohol A5.11



Partiendo de la [(R)-2,2-difluor-1-(2-fluor-4-metoxi-5-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (compuesto intermedio A4.11) se obtiene el producto (R)-3-amino-2,2-difluor-3-(2-fluor-4-metoxi-5-nitro-fenil)-butan-1-ol en forma de sólido amarillo. EM (ISP): $m/z = 259,2 [M+H]^+$.

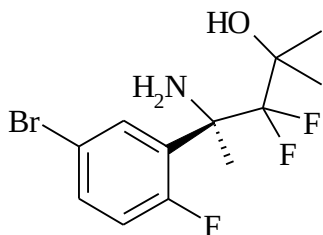
10 Compuesto intermedio A5.12



A5.12

Partiendo de la (S)-N-(2-(5-bromo-2-fluorfenil)-1,1-di-fluor-4-hidroxibutan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (compuesto intermedio A4.12) se obtiene el producto 3-amino-3-(5-bromo-2-fluorfenil)-4,4-difluorbutan-1-ol en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 298,1[M+H]^+$ y $300,1 [M+2+H]^+$.

15 Compuesto intermedio amino-alcohol B2.1



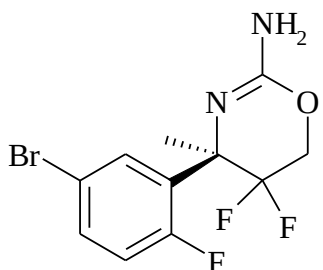
Partiendo de la [(R)-1-(5-bromo-2-fluor-fenil)-2,2-di-fluor-3-hidroxi-1,3-dimetil-butil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (compuesto intermedio B1.1) se obtiene el producto (R)-4-amino-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-3,3-difluor-2-metil-pentan-2-ol en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 326,2 [M+H]^+$ y $328,2 [M+2+H]^+$.

Síntesis de los compuestos intermedios amino-oxazinas A6 y B3

Procedimiento general

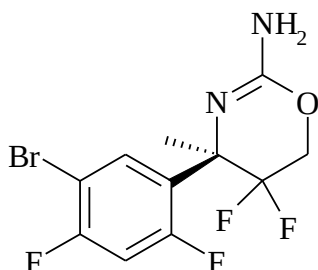
En un tubo seco se introduce una mezcla del amino-alcohol A5 o B2 (18,8 mmoles), el bromuro de cianógeno (33,9 mmoles) y etanol (61 ml). Se sella el tubo y se calienta a 90°C durante 16 horas. Para la separación se enfría la mezcla reaccionante y se concentra a presión reducida. Se reparte el residuo entre acetato de etilo (150 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (50 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae de nuevo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavan las fases orgánicas con salmuera (50 ml), se reúnen, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se emplea el producto en el paso siguiente sin más purificación.

Compuesto intermedio amino-oxazina A6.1



Partiendo del (R)-3-amino-3-(5-bromo-2-fluor-fenil)-2,2-difluor-butan-1-ol (compuesto intermedio A5.1) se obtiene el producto (R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 323,1 [M+H]^+$ y $325,1 [M+2+H]^+$.

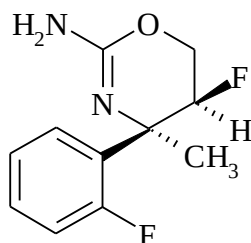
5 Compuesto intermedio amino-oxazina A6.2



Partiendo del (R)-3-amino-3-(5-bromo-2,4-difluor-fenil)-2,2-difluor-butan-1-ol (compuesto intermedio A5.2) se obtiene el producto (R)-4-(5-bromo-2,4-difluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (ISP): $m/z = 341,0 [M+H]^+$ y $342,9 [M+2+H]^+$.

10

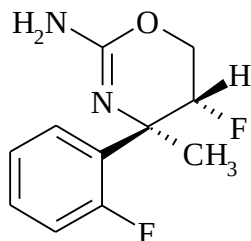
Compuesto intermedio amino-oxazina A6.3



Partiendo del (2S,3R)-3-amino-2-fluor-3-(2-fluor-fenil)-butan-1-ol (compuesto intermedio A5.3) se obtiene la (4R,5S)-5-fluor-4-(2-fluor-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina en forma de aceite viscoso incoloro. EM (ISP): $m/z = 227,2 [M+H]^+$.

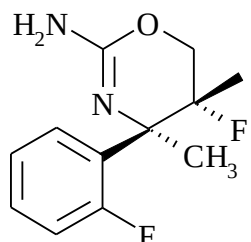
15

Compuesto intermedio amino-oxazina A6.4



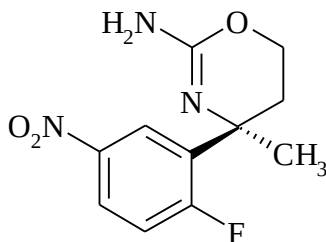
Partiendo del (2R,3R)-3-amino-2-fluor-3-(2-fluor-fenil)-butan-1-ol (compuesto intermedio A5.4) se obtiene la (4R,5R)-5-fluor-4-(2-fluor-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 227,2 [M+H]^+$.

Compuesto intermedio amino-oxazina A6.5



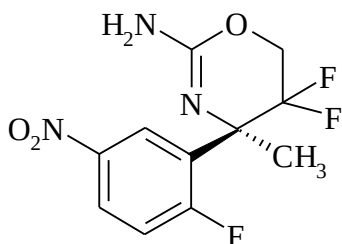
Partiendo del (2R,3R)-3-amino-2-fluor-3-(2-fluor-fenil)-2-metil-butan-1-ol (compuesto intermedio A5.5) se obtiene la (4R,5R)-5-fluor-4-(2-fluor-fenil)-4,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 241,2 [M+H]^+$.

Compuesto intermedio amino-oxazina A6.6



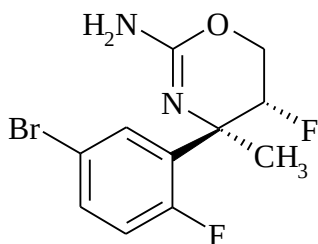
Partiendo del (S)-3-amino-3-(2-fluor-5-nitro-fenil)-butan-1-ol (compuesto intermedio A5.6) se obtiene el producto (S)-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-ilamina en forma de sólido amarillo. EM (ISP): $m/z = 254,2 [M+H]^+$.

Compuesto intermedio amino-oxazina A6.7



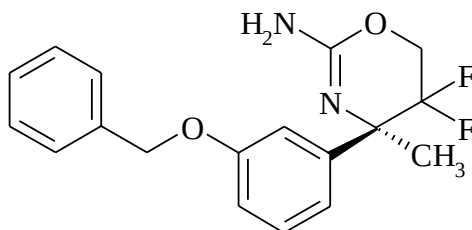
Partiendo del (R)-3-amino-2,2-difluor-3-(2-fluor-5-nitro-fenil)-butan-1-ol (compuesto intermedio A5.7) se obtiene el producto (R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 290,2 [M+H]^+$.

Compuesto intermedio amino-oxazina A6.8



Partiendo del (2R,3R)-3-amino-3-(5-bromo-2-fluor-fenil)-2-fluor-butan-1-ol (compuesto intermedio A5.8) se obtiene el producto (4R,5R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina en forma de sólido amarillo pálido. EM (ISP): $m/z = 305,0 [M+H]^+$ y $307,0 [M+2+H]^+$.

Compuesto intermedio amino-oxazina A6.9

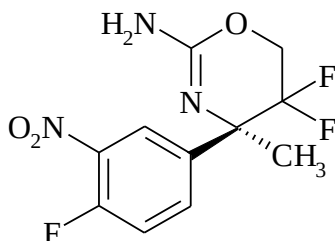


Partiendo del (R)-3-amino-3-(3-benciloxi-fenil)-2,2-di-fluor-butan-1-ol (compuesto intermedio A5.9) se obtiene el producto (R)-4-(3-benciloxi-fenil)-5,5-

difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina en forma de aceite amarillo.

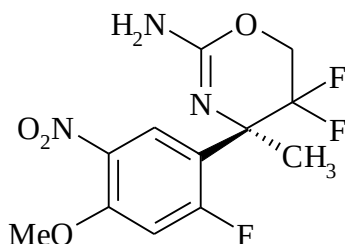
EM (ISP): $m/z = 333,3 [M+H]^+$.

Compuesto intermedio amino-oxazina A6.10



- 5 Partiendo del (R)-3-amino-2,2-difluor-3-(4-fluor-3-nitro-fenil)-butan-1-ol (compuesto intermedio A5.10); se obtiene el producto (R)-5,5-difluor-4-(4-fluor-3-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina en forma de sólido amarillo pálido. EM (ISP): $m/z = 290,1 [M+H]^+$.

Compuesto intermedio amino-oxazina A6.11

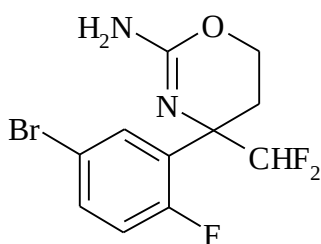


10

Partiendo del (R)-3-amino-2,2-difluor-3-(2-fluor-4-metoxi-5-nitro-fenil)-butan-1-ol (compuesto intermedio A5.11) se obtiene el producto (R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-4-metoxi-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina en forma de sólido amarillo. EM (ISP): $m/z = 320,1 [M+H]^+$.

15

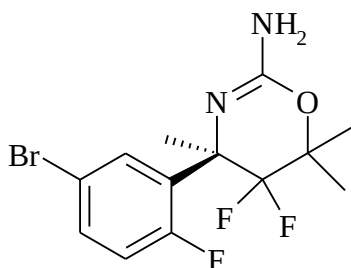
Compuesto intermedio A6.12



A6.12

Partiendo del 3-amino-3-(5-bromo-2-fluorfenil)-4,4-di-fluorbutan-1-ol (compuesto intermedio A5.12) se obtiene el producto 4-(5-bromo-2-fluorfenil)-4-(difluormetil)-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazina-2-amina en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 322,9 [M+H]^+$ y $325,0 [M+2+H]^+$.

5 Compuesto intermedio amino-oxazina B3.1



Partiendo del (R)-4-amino-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-3,3-difluor-2-metil-pentan-2-ol (compuesto intermedio B2.1) se obtiene el producto (R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 351,1 [M+H]^+$ y $353,1 [M+2+H]^+$.

10

Síntesis de los compuestos intermedios nitro-oxazinas A7

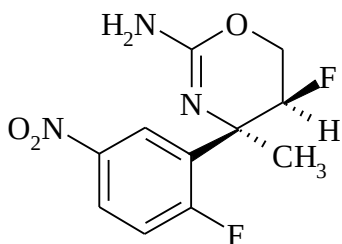
Procedimiento general

Se enfría a 0°C una dispersión de la amino-oxazina A6 (2,8 mmoles) en ácido sulfúrico (22,1 g, 216 mmoles) y se continúa la agitación hasta lograr la disolución completa. Se añade por goteo a 0°C en 4 porciones ácido nítrico fumante (300 mg, 214 µl, 4,29 mmoles). Una vez finalizada la adición se retira el baño de hielo y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Para la separación se añade la solución por goteo a una mezcla de hielo triturado (50 g) y agua (50 g). Se ajusta el pH a 7-8 con una solución acuosa de hidróxido sódico. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, a continuación se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se emplea el producto en el paso siguiente sin más purificación.

15

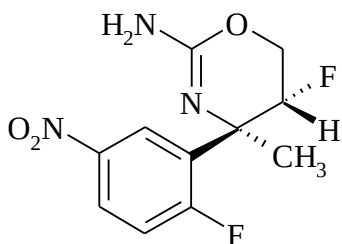
20

Compuesto intermedio nitro-oxazina A7.1



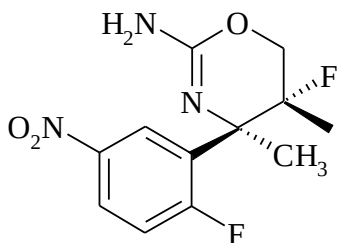
Partiendo de la (4R,5S)-5-fluor-4-(2-fluor-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A6.3) se obtiene el producto (4R,5S)-5-fluor-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (ISP): $m/z = 272,1 [M+H]^+$.

Compuesto intermedio nitro-oxazina A7.2



Partiendo de la (4R,5R)-5-fluor-4-(2-fluor-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A6.4) se obtiene el producto (4R,5R)-5-fluor-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 272,3 [M+H]^+$.

Compuesto intermedio nitro-oxazina A7.3



Partiendo de la (4R,5R)-5-fluor-4-(2-fluor-fenil)-4,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A6.5) se obtiene el producto (4R,5R)-

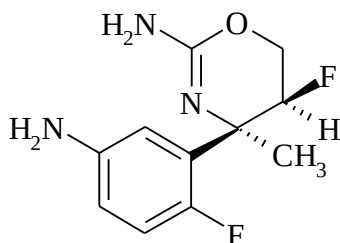
5-fluor-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina en forma de aceite amarillo pálido. EM (ISP): $m/z = 286,1 [M+H]^+$.

Síntesis de los compuestos intermedios anilinas A8

Procedimiento general

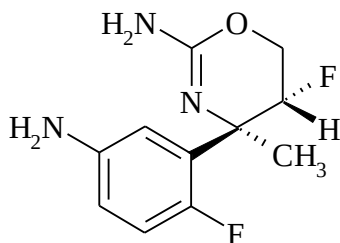
- 5 Se hidrogena a presión atmosférica una solución de la nitro-oxazina A7 (3 mmoles) en etanol (31 ml) empleando paladio (al 10% sobre carbón) (159 mg, 150 μ moles) como catalizador. Pasados 90 minutos, la reacción ha finalizado. Se filtra la mezcla reaccionante a través de una capa de Dicalite[®], que se lava con etanol (3 x 20 ml). Se reúnen las soluciones etanólicas y se concentran a presión
- 10 reducida. Se emplea el producto en el paso siguiente sin más purificación.

Compuesto intermedio anilina A8.1



- Partiendo de la (4R,5S)-5-fluor-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A7.1) se obtiene el producto
- 15 (4R,5S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-ilamina en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 242,2 [M+H]^+$.

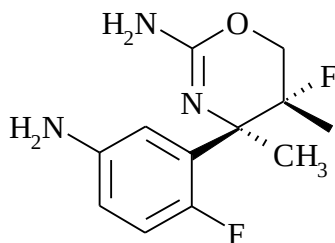
Compuesto intermedio anilina A8.2



- Partiendo de la (4R,5R)-5-fluor-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A7.2) se obtiene la (4R,5R)-4-(5-
- 20

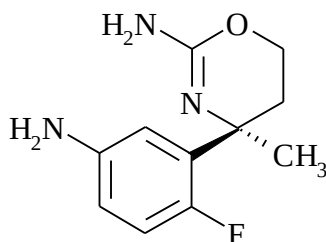
amino-2-fluor-fenil)-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 242,3 [M+H]^+$.

Compuesto intermedio anilina A8.3



5 Partiendo de la (4R,5R)-5-fluor-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A7.3) se obtiene la (4R,5R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5-fluor-4,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 265,2 [M+H]^+$.

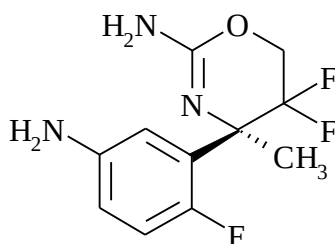
Compuesto intermedio anilina A8.4



10

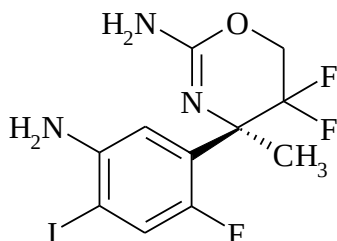
Partiendo de la (S)-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A6.6) se obtiene el producto (S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina en forma de sólido pegajoso marrón. EM (ISP): $m/z = 224,4 [M+H]^+$.

15 Compuesto intermedio anilina A8.5



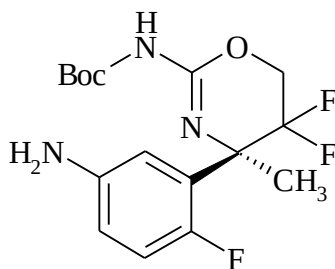
Partiendo de la (R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A6.7) se obtiene el producto (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina en forma de espuma incolora. EM (ISP): $m/z = 260,1 [M+H]^+$.

5 Síntesis del compuesto intermedio yodo-anilina B6.1



Se trata a temperatura ambiente una solución de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.5) (500 mg, 1,9 mmoles) y el yoduro amónico (308 mg, 2,1 mmoles) en
10 ácido acético (9,6 ml) con una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (al 35%, 0,19 ml, 2,1 mmoles). Después de agitar durante una noche se ha consumido un 50% del material de partida. Se añade otro equivalente de yoduro amónico y de peróxido de hidrógeno y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante una noche. Para la separación se filtra la mezcla reaccionante, se trata el líquido
15 filtrado con tiosulfato sódico y se extrae con acetato de etilo (3 x). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Con el fin de eliminar el ácido acético residual se disuelve el producto en bruto en diclorometano y se extrae de nuevo con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico.
20 Se purifica el producto en bruto por cromatografía en una columna Isolute flash NH₂ empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 0:100. Se obtiene la (R)-4-(5-amino-2-fluor-4-yodo-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-ilamina en forma de sólido amarillo (415 mg, 56% del teórico). EM (ISP): $m/z = 386,0 [M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio amina protegida con Boc sobre N C3.1



a) [(R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-di(carbamato de tert-butilo) (compuesto intermedio C1.1)

5 Se trata una solución de la (R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-nitrofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (compuesto intermedio A6.7) (2,52 g, 8,71 mmoles) en tetrahidrofurano (87 ml) con la trietilamina (2,29 g, 3,16 ml, 22,7 mmoles) y se agita la mezcla durante 5 minutos. Se añaden el dicarbonato de di-tert-butilo (3,99 g, 18,3 mmoles) y después la 4-dimetilaminopiridina (319 mg, 2,61
10 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Para la separación se elimina el disolvente a presión reducida, formándose una goma anaranjada. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 70:30. Se obtiene el [(R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-
15 dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-di(carbamato de tert-butilo) en forma de sólido cristalino blanco (3,48 g, rendimiento = 81,6%).

b) [(R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-carbamato de tert-butilo (compuesto intermedio C2.1)

Se enfría a 0°C una solución del [(R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4-
20 metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-di(carbamato de tert-butilo) (489 mg, 1 mmol) en diclorometano (2 ml). Se añade lentamente el ácido trifluoracético (228 mg, 154 µl, 2,00 mmoles) y se agita la mezcla a esta temperatura durante 4 horas. Se controla la evolución de la reacción mediante el análisis por CCF y cuando se

detecta que no hay más conversión, se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Después de dos horas más se forma una cantidad considerable de amina libre y se interrumpe la reacción. Para la separación se vierte la mezcla sobre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Por extrac-
5 ción con acetato de etilo, secado de las fases orgánicas reunidas con sulfato sódico y concentración a presión reducida se obtiene el producto en bruto en forma de aceite amarillo. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 80:20 a 60:40. Se obtiene el [(R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4-metil-
10 5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-carbamato de tert-butilo (270 mg, rendimiento = 69%) en forma de sólido cristalino blanco, junto con el material de partida (65 mg) y la (R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-nitrofenil)-4-metil-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (26 mg, rendimiento = 9%).

c) [(R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-
15 [1,3]oxazin-2-il]-carbamato de tert-butilo (compuesto intermedio C3.1)

Se aplica el procedimiento general para la síntesis de los compuestos intermedios anilinas A8. Por hidrogenación del [(R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-carbamato de tert-butilo (522 mg, 1,34 mmoles) se obtiene el compuesto epigrafiado (500 mg, 100%) en forma de
20 espuma gris, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ISP): $m/z = 304,2 [M-C_4H_8+H]^+$.

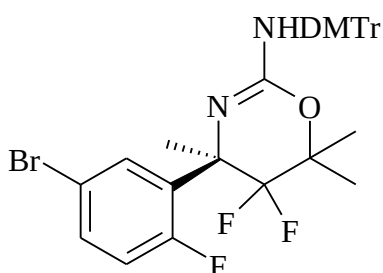
Síntesis de los compuestos intermedios amino-oxazinas protegidas por DMTr C4

Procedimiento general

25 Se trata a 0°C una solución de la amino-oxazina A6 o B3 (2,4 mmoles) y la trietilamina (0,66 ml; 4,8 mmoles) en diclorometano (25 ml) con el cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (DMTr-Cl) (0,89 g; 2,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionan-

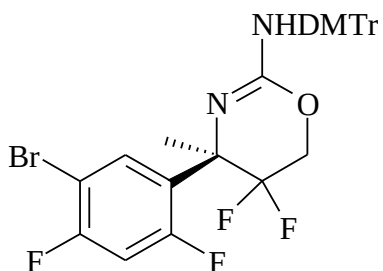
- te de color verde a 23°C durante 2 horas. Para la separación se extrae la mezcla reaccionante con agua, se separa la fase orgánica y se seca con sulfato sódico. Por concentración se obtiene un producto en bruto, que se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice con n-heptano y acetato de etilo como eluyente, obteniéndose la amino-oxazina C4 protegida por DMTr pura.

Compuesto intermedio C4.1



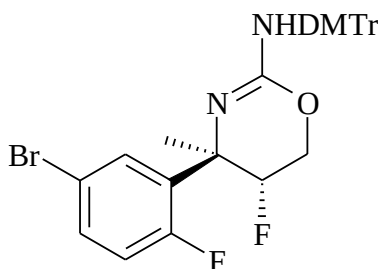
- Partiendo de la (R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-di-fluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio B3.1) se obtiene el producto [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 653,3 [M+H]^+$ y $655,3 [M+2+H]^+$.

Compuesto intermedio C4.2



- Partiendo de la (R)-4-(5-bromo-2,4-difluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A6.2) se obtiene el producto [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(5-bromo-2,4-difluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 643,2 [M+H]^+$ y $645,2 [M+2+H]^+$.

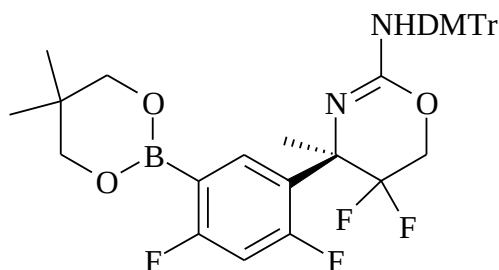
Compuesto intermedio C4.3



Partiendo de la (4R,5R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A6.8) se obtiene el producto [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(4R,5R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 607,3 [M+H]^+$ y $609,2 [M+2+H]^+$.

Síntesis de los compuestos intermedios ésteres borónicos D1

Compuesto intermedio D1.1



10

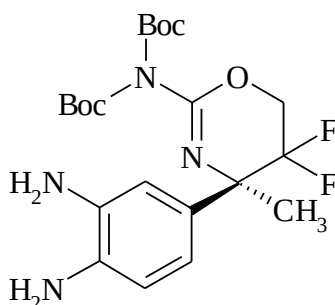
En un tubo de presión seco se introducen el acetato potásico (165 mg; 1,68 mmoles), el cloruro de bis(trifenil-fosfina)paladio (II) (16,7 mg, 23,3 μ moles), el 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (126 mg; 0,56 mmoles) y dioxano (5 ml). Después de la adición de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(5-bromo-2,4-difluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina (compuesto intermedio C4.2) se hace burbujear argón a través del tubo, se sella y se calienta a 110°C durante 15 horas. Para la separación se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. Se reparte el residuo entre diclorometano (50 ml) y agua (20 ml). Se lava la fase orgá-

15

nica con salmuera (20 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. La [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{[(R)-4-[5-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2,4-difluor-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina en bruto se emplea directamente en el paso siguiente sin más purificación.

- 5 EM (ISP): $m/z = 609,1 [M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio amina protegida por dos grupos Boc sobre N E3.1



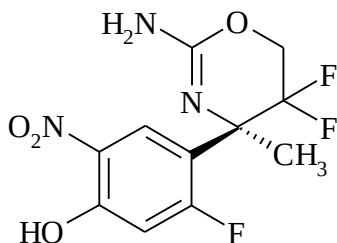
- a) de modo similar al descrito en C3.1 a), por reacción de la (R)-5,5-difluor-4-(4-fluor-3-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A6.10) con el dicarbonato de di-tert-butilo se obtiene el [(R)-5,5-difluor-4-(4-fluor-3-nitro-fenil)-4-metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-di(carbamato de tert-butilo) (compuesto intermedio E1.1) en forma de aceite amarillo pálido. EM (ISP): $m/z = 490,2 [M+H]^+$.

- b) en atmósfera de nitrógeno se trata a temperatura ambiente una solución del [(R)-5,5-difluor-4-(4-fluor-3-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-di(carbamato de tert-butilo) (compuesto intermedio E1.1) (864 mg, 1,77 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (9 ml) con la azida sódica (232 mg, 3,53 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 5 horas. Para la separación se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava 3 veces con agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el [(R)-4-(4-azido-3-nitro-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-

[1,3]oxazin-2-il]-di(carbamato de tert-butilo) (compuesto intermedio E2.1) (870 mg, rendimiento = 96%) en forma de espuma amarilla. EM (ISP): $m/z = 513,5 [M+H]^+$.

- c) se hidrogena a temperatura ambiente durante 3 horas una solución del [(R)-4-(4-azido-3-nitro-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-di(carbamato de tert-butilo) (compuesto intermedio E2.1) (860 mg, 1,68 mmoles) en metanol (39 ml) empleando paladio sobre carbón como catalizador. Para la separación se filtra la mezcla reaccionante y se evapora el etanol a presión reducida. Se purifica la espuma residual de color ligeramente marrón (711 mg) por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 25:75. Se obtiene el [(R)-4-(3,4-diamino-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-carbamato de tert-butilo (compuesto intermedio E3.1) (582 mg, rendimiento = 76%) en forma de espuma de color blanco mate. EM (ISP): $m/z = 457,3 [M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio nitro-fenol F2.1



15

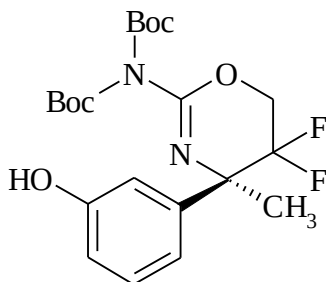
- Se enfría a 0°C una solución de la (R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-4-metoxi-5-nitro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A6.11) (558 mg, 1,75 mmoles) en diclorometano (16 ml) y se trata con una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano (2,62 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano y se extrae con agua (3 ml). Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de hexano/acetato de etilo de 100:0 a 0:100. Se obtiene el 4-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-

20

metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluor-2-nitro-fenol (compuesto intermedio F2.1) (300 mg, rendimiento = 56%) en forma de sólido marrón. EM (ISP): $m/z = 457,3 [M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio amina protegida por dos grupos Boc

5 sobre N G3.1

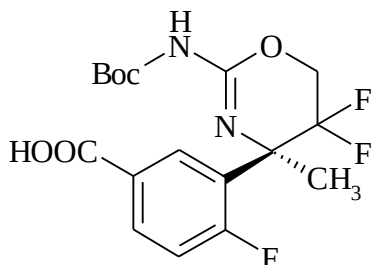


a) de modo similar al descrito en C3.1 a), por reacción de la (R)-4-(3-benciloxi-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A6.9) con dicarbonato de di-tert-butilo se obtiene el [(R)-4-(3-benciloxi-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il]-di(carbamato de tert-butilo) (compuesto intermedio G2,1) en forma de aceite amarillo. EM (ISP): $m/z = 533,3 [M+H]^+$.

b) se trata previamente a temperatura ambiente una solución del [(R)-4-(3-benciloxi-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-di(carbamato de tert-butilo) (compuesto intermedio G2,1) (2,068 g, 3,88 mmoles) en etanol (40 ml) con carbón activado. Después de filtrar y concentrar a presión reducida se disuelve el aceite incoloro residual en etanol (40 ml) y se trata con paladio (al 10% sobre carbón) como catalizador. Después de 3 horas a temperatura ambiente, la hidrogenólisis ha finalizado. Después de filtrar se elimina el disolvente a presión reducida generándose 1,4 g de una espuma blanca. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 70:30. Se obtiene el [(R)-5,5-difluor-4-(3-hidroxi-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-di(carbamato de

tert-butilo) (compuesto intermedio G3.1) (1,21 g, rendimiento = 71%) en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 443,3 [M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio amina protegida con Boc sobre N H2.1



5 a) de modo similar al descrito en C3.1 a), por reacción de la (R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A6.1) con dicarbonato de di-tert-butilo se obtiene el [(R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-di(carbamato de tert-butilo) (compuesto intermedio C1.2) en forma de sólido blanco. EM (ISP):
10 $m/z = 523,1 [M+H]^+$.

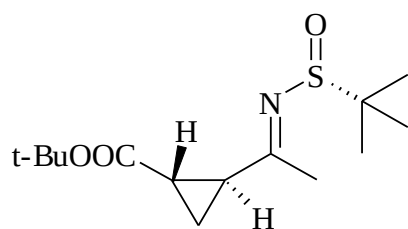
b) se trata una solución del [(R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-di(carbamato de tert-butilo) (compuesto intermedio C1.2) (1,2 g, 2,29 mmoles), el 1,3-bis(difenilfosfino)propano (236 mg, 562 μ moles) y la trietilamina (2,32 g, 3,19 ml, 22,9 mmoles) en una mezcla de
15 etanol (12,0 ml) y sulfóxido de dimetilo (12,0 ml) con acetato de paladio (II) (48,5 mg, 216 μ moles). Con una presión de 2 bares de monóxido de carbono se agita la mezcla a 70°C y durante 8 horas. Para la separación se filtra el catalizador, se lava con etanol y se elimina el etanol a presión reducida. Se diluye la solución residual con acetato de etilo y se lava con agua (2 x 40 ml) y una vez con salmuer
20 ra. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 80:20. Se obtiene el 3-((R)-2-(di-tert-butoxi-carbonil)amino-5,5-difluor-4-

metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-benzoato de etilo (compuesto intermedio H1.1) (312 mg, rendimiento = 26%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 517,3 [M+H]^+$.

c) se trata una solución del 3-((R)-2-(di-tert-butoxi-carbonil)amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-4-fluor-benzoato de etilo (compuesto intermedio H1.1) (922 mg, 1,79 mmoles) en etanol (9,44 ml) con una solución de hidróxido sódico (2 N, 3,57 ml). Se agita la mezcla a 70°C durante 1,5 horas. Para la separación se evapora el disolvente a presión reducida y se trata el residuo con agua y ácido clorhídrico (1 N) enfriando con hielo. Se filtra la precipitación blanca resultante, se enjuaga con agua y se seca, formándose una primera fracción de producto (374 mg). Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida, generándose una segunda fracción de producto (215 mg). Se obtiene el ácido 3-((R)-2-tert-butoxicarbonilamino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-benzoico (compuesto intermedio H2.1) (589 mg, rendimiento = 85%) en forma de material amorfo blanco. EM (ISN): $m/z = 387,2 [M-H]^-$.

Síntesis del compuesto intermedio sulfinil-imina J2

Compuesto intermedio J2.1



Se trata a 23°C una solución de la (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,20 g, 26,4 mmoles) y el (1R,2R)-rel-2-acetil-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo (5,35 g, 29,0 mmoles) en tetrahidrofurano (181 ml) con etóxido de titanio (IV) (12,0 g, 11,0 ml, 52,8 mmoles). Se agita la mezcla ligeramente amarilla a 70°C durante

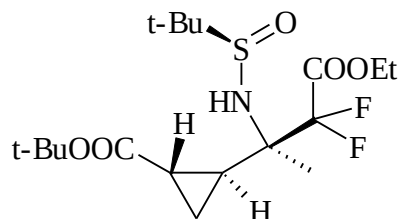
2 horas. Para la separación se enfría la mezcla a 25°C y se vierte sobre salmuera enfriada con hielo (100 ml) con agitación vigorosa. Después de diluir con acetato de etilo (100 ml) se filtra la mezcla a través de Dicalite®. Se evaporan los disolventes a presión reducida, formándose un aceite ligeramente amarillo (9,03 g). Se
5 purifica el aceite en bruto por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 50:50. Se obtiene el (1R,2R)-rel-2-{1-[(E)-(R)-2-metil-propano-2-sulfinilimino]-etil}-ciclopropano-carboxilato de tert-butilo (3,68 g, rendimiento = 49%) en forma de aceite incoloro {EM (ISP): m/z = 288,1 [M+H]⁺} junto con el (1R,2R)-rel-2-{1-[(E)-
10 (R)-2-metil-propano-2-sulfinilimino]-etil}-ciclopropano-carboxilato de etilo (0,32 g, rendimiento = 5%); EM (ISP): m/z = 260,1 [M+H]⁺.

Se obtiene el (1R,2R)-rel-2-acetil-ciclopropano-carboxilato de tert-butilo del modo siguiente:

Se trata por goteo a 15°C una solución del (dimetil-λ4-sulfanilideno)-
15 acetato de tert-butilo (6,3 g, 35,7 mmoles) (CAS 195453-96-4; K. Saigo y col., J. Org. Chem. 71, 1633-1639, 2006) en diclorometano (36 ml) con la but-3-en-2-ona (2,64 g, 3,1 ml, 35,7 mmoles) manteniendo la temperatura interior por debajo de 27°C. Se agita la mezcla amarilla a temperatura ambiente durante una noche. Para la separación se evaporan los componentes volátiles, formándose un aceite
20 amarillo. Se purifica el aceite en bruto por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 80:20. Se obtiene el (1R,2R)-rel-2-acetil-ciclopropano-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (5,48 g, rendimiento = 83%). EM (ISP): m/z = 185,0 [M+H]⁺.

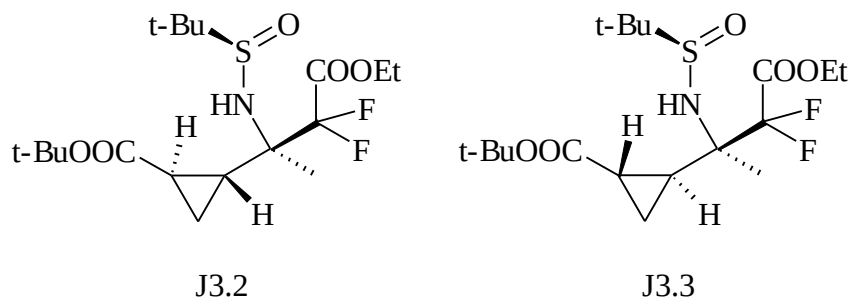
25 Síntesis de los compuestos intermedios ésteres de sulfinamida J3

Compuesto intermedio J3.1



En una corriente de argón y un aparato seco se agitan el cinc (2,47 g, 37,8 mmoles) y cloruro de cobre (I) (1,25 g, 12,6 mmoles) y se calientan con una pistola de calor durante 1 minuto. Después de enfriar a temperatura ambiente se
5 añade tetrahidrofurano (54,4 ml). Se agita la mezcla reaccionante marrón a 70°C durante 30 minutos. A continuación se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se le añade por goteo manteniendo la temperatura entre 26°C y 29°C una solución del bromodifluoracetato de etilo (6,59 g, 4,16 ml, 31,5 mmoles) en tetrahidro-
furano (18 ml). Después de agitar durante 30 minutos se añade por goteo a 25°C
10 una solución del (1R,2R)-rel-2-{1-[(E)-(R)-2-metil-propano-2-sulfinilimino]-etil}-ciclo-propano-carboxilato de etilo (3,62 g, 12,6 mmoles) en tetrahidrofurano (11 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, se enfría a 0°C y se le añade etanol (1,44 ml). Se filtra la mezcla a través de Dicalite® y se lava con acetato de etilo. Se elimina el disolvente a presión reducida, formándose
15 un aceite verde oscuro. Se recoge el residuo en acetato de etilo, se lava una vez con agua y se filtra de nuevo a través de Dicalite®. Se lava la fase orgánica dos veces con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el aceite verde en bruto (4,3 g) por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a
20 50:50. Se obtiene el (1S,2S)-rel-2-[(R)-2-etoxycarbonil-2,2-difluor-1-metil-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-etil]-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo (2,33 g, rendimiento = 45%) en forma de aceite amarillo. EM (ISP): m/z = 412,3 [M+H]⁺.

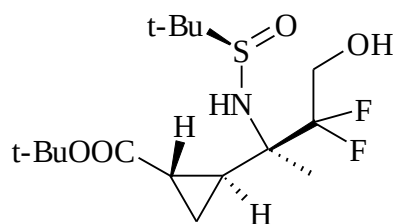
Compuesto intermedio J3.2 y J3.3



Partiendo del (1S,2S)-rel-2-[(R)-2-etoxycarbonil-2,2-difluor-1-metil-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-etil]-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo, por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 50:50 se obtienen en una proporción 1:1 el (1R,2R)-2-[(R)-2-etoxycarbonil-2,2-difluor-1-metil-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-etil]-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo como isómero eluido en primer lugar {EM (ISP): $m/z = 412,3 [M+H]^+$ } y el (1S,2S)-2-[(R)-2-etoxycarbonil-2,2-difluor-1-metil-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-etil]-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo como isómero eluido en último lugar {EM (ISP): $m/z = 412,3 [M+H]^+$ }, ambos en forma de aceite amarillo (rendimiento total = 74%).

Síntesis de los compuestos intermedios alcoholes de sulfonamida J4

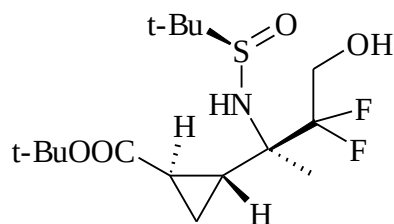
Compuesto intermedio J4.1



En atmósfera de nitrógeno se trata por goteo a 0°C una solución del (1S,2S)-rel-2-[(R)-2-etoxycarbonil-2,2-difluor-1-metil-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-etil]-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo (2,23 g, 5,42 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) con una solución del borhidruro de litio (2 M en tetrahidro-

furano; 5,42 ml, 10,8 mmoles), a una velocidad tal que se mantenga la temperatura por debajo de 6°C. Se agita la mezcla reaccionante anaranjada a 0°C durante 3 horas. Para la separación se añaden por goteo ácido acético (654 mg, 623 µl, 10,8 mmoles) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C y después agua
5 (0,8 ml). Pasados 70 minutos en agitación se añaden salmuera y acetato de etilo y se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Se obtiene un aceite ligeramente verde (2,31 g) que se purifica por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a
10 0:100. Se obtiene el (1S,2S)-rel-2-[(R)-2,2-di-fluor-3-hidroxi-1-metil-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinil-amino)-propil]-ciclopropano-carboxilato de tert-butilo (1,19 g, rendimiento = 59%) en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 370,1 [M+H]^+$.

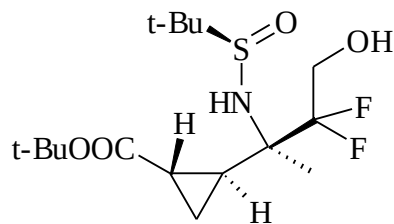
Compuesto intermedio J4.2



J4.2

15 Partiendo del (1R,2R)-2-[(R)-2-etoxicarbonil-2,2-di-fluor-1-metil-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-etil]-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio J3.2) por reducción con borhidruro de litio se obtiene el (1R,2R)-2-[(R)-2,2-difluor-3-hidroxi-1-metil-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil]-ciclopropano-carboxilato de tert-butilo (rendimiento = 81%) en forma de
20 aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 370,1 [M+H]^+$.

Compuesto intermedio J4.3

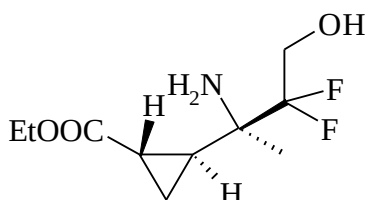


J4.3

Partiendo del (1S,2S)-2-[(R)-2-etoxycarbonil-2,2-di-fluor-1-metil-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-etil]-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio J3.3) por reducción con borhidruro de litio se obtiene el
 5 (1S,2S)-2-[(R)-2,2-difluor-3-hidroxi-1-metil-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil]-ciclopropano-carboxilato de tert-butilo (rendimiento = 80%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 370,2 [M+H]^+$.

Síntesis de los compuestos intermedios alcoholes J5

Compuesto intermedio J5.1

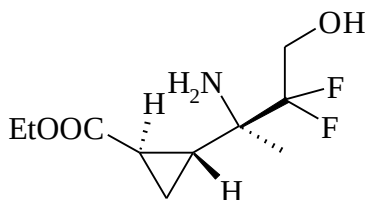


10

Se trata por goteo a 0°C una solución del (1S,2S)-rel-2-[(R)-2,2-difluor-3-hidroxi-1-metil-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil]-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo (1,16 g, 3,14 mmoles) en etanol (22,5 ml) con cloruro de tionilo (1,89 g, 1,15 ml, 15,7 mmoles). Se agita la mezcla amarilla a
 15 85°C durante 2 horas. Para la separación se evapora el disolvente a presión reducida y al residuo se le añaden agua y éter de dietilo. Se trata la fase acuosa con carbonato y a continuación se extrae tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se purifica el aceite ligeramente amarillo (708 mg) por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 0:100.
 20

Se obtiene el (1S,2S)-rel-2-((R)-1-amino-2,2-difluor-3-hidroxi-1-metil-propil)-ciclopropano-carboxilato de etilo (566 mg, rendimiento = 76%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 238,2 [M+H]^+$.

Compuesto intermedio J5.2



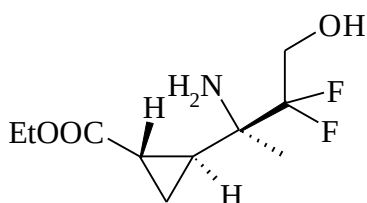
J5.2

5

Partiendo del (1R,2R)-2-[(R)-2,2-difluor-3-hidroxi-1-metil-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil]-ciclo-propanocarboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio J4.2) por eliminación del auxiliar quiral se obtiene el (1R,2R)-2-((R)-1-amino-2,2-difluor-3-hidroxi-1-metil-propil)-ciclo-propano-carboxilato de etilo (rendimiento = 85%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 238,2 [M+H]^+$.

10

Compuesto intermedio J5.3



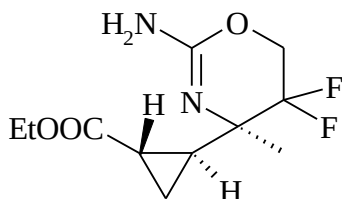
J5.3

Partiendo del (1S,2S)-2-[(R)-2,2-difluor-3-hidroxi-1-metil-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil]-ciclo-propanocarboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio J4.3) por eliminación del auxiliar quiral se obtiene el (1S,2S)-2-((R)-1-amino-2,2-difluor-3-hidroxi-1-metil-propil)-ciclo-propano-carboxilato de etilo (rendimiento = 92%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 238,2 [M+H]^+$.

15

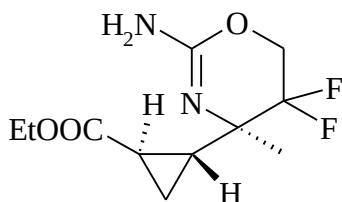
Síntesis de los compuestos intermedios oxazinas J6

Compuesto intermedio J6.1



Se calienta a 75°C durante 7 horas una mezcla del (1S,2S)-rel-2-((R)-1-amino-2,2-difluor-3-hidroxi-1-metil-propil)-ciclopropano-carboxilato de etilo (542 mg, 2,28 mmoles) y bromuro de cianógeno en acetonitrilo (5 M; 685 µl, 3,43 mmoles) en etanol (14 ml). Con el fin de completar la reacción se añade otro volumen de bromuro de cianógeno en acetonitrilo (5 M; 228 µl, 1,14 mmoles, 0,50 equiv.), se continúa calentando a 75°C durante 6 horas, se añade de nuevo el bromuro de cianógeno en acetonitrilo (228 µl, 1,14 mmoles, 0,50 equiv.) y se continúa calentando a 75°C durante 24 horas. Para la separación se concentra la solución, se lava el aceite residual una vez con una solución de carbonato sódico (2 M) y dos veces con acetato de etilo, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el aceite ligeramente amarillo (731 mg) por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 50:50. Se obtiene el (1S,2S)-rel-2-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-ciclo-propanocarboxilato de etilo (404 mg, rendimiento = 67%) en forma de aceite incoloro. EM (ISP): m/z = 263,2 [M+H]⁺.

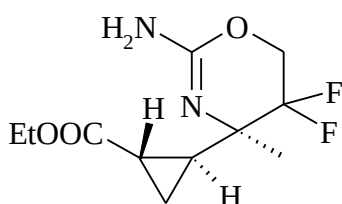
Compuesto intermedio J6.2



J6.2

Partiendo del (1R,2R)-2-((R)-1-amino-2,2-difluor-3-hidroxi-1-metil-propil)-ciclopropano-carboxilato de etilo (compuesto intermedio J5.2) por ciclación con bromuro de cianógeno se obtiene el (1R,2R)-2-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-ciclopropano-carboxilato de etilo (rendimiento = 88%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 263,2 [M+H]^+$.

Compuesto intermedio J6.3

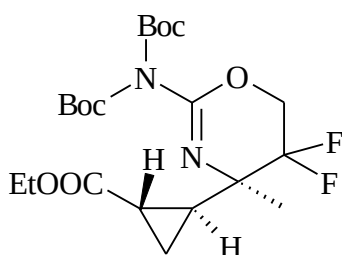


J6.3

Partiendo del (1S,2S)-2-((R)-1-amino-2,2-difluor-3-hidroxi-1-metil-propil)-ciclopropano-carboxilato de etilo (compuesto intermedio J5.3) por ciclación con bromuro de cianógeno se obtiene el (1S,2S)-2-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-ciclopropano-carboxilato de etilo (rendimiento = 61%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 263,2 [M+H]^+$.

Síntesis de los compuestos intermedios oxazinas protegidas por dos grupos Boc sobre N J7

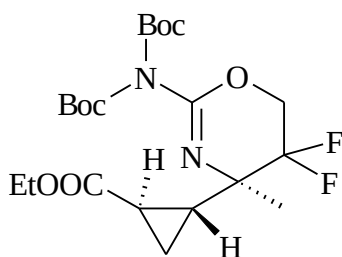
Compuesto intermedio J7.1



Se trata por goteo a temperatura ambiente una solución del (1S,2S)-rel-2-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-ciclopropanocarboxilato de etilo (391 mg, 1,49 mmoles), la trietilamina (394 mg,

542 μ l, 3,88 mmoles) y la 4-dimetilaminopiridina (74,3 mg, 596 μ moles) en tetrahi-
drofurano (17 ml) con una solución del dicarbonato de di-tert-butilo (789 mg, 3,58
mmoles) en tetrahidrofurano (0,5 ml). Se calienta la mezcla en a 60°C durante una
noche. Con el fin de completar la reacción para obtener el derivado di-Boc se
5 añade una solución de la 4-dimetilaminopiridina (37,2 mg, 298 μ moles) y dicarbo-
nato de di-tert-butilo (65,7 mg, 298 μ moles) en tetrahidrofurano (0,5 ml) y la finali-
zación de la reacción se controla por CCF. Para la separación se elimina el disol-
vente a presión reducida y se disuelve el residuo en acetato de etilo. Se lava la
solución dos veces con agua y una vez con salmuera, se seca con sulfato sódico
10 y se concentra a presión reducida. Se purifica el aceite anaranjado en bruto (829
mg) por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente un gra-
diente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 90:10. Se obtiene el (1S,2S)-rel-2-
((R)-2-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)-5,5-difluor-4-metil-5,6-di-hidro-4H-1,3-
oxazin-4-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (532 mg, rendimiento = 77%) en forma
15 de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 463,3 [M+H]^+$.

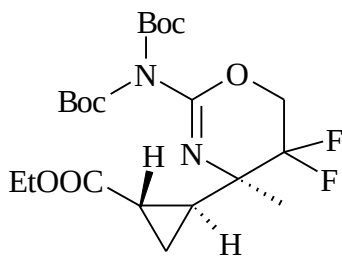
Compuesto intermedio J7.2



J7.2

Partiendo del (1R,2R)-2-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-
[1,3]oxazin-4-il)-ciclopropano-carboxilato de etilo (compuesto intermedio J6.2) se
20 obtiene el producto 2-((R)-2-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-
dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)ciclopropano-carboxilato de (1R,2R)-etilo (rendimiento =
57%) en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 463,3 [M+H]^+$.

Compuesto intermedio J7.3

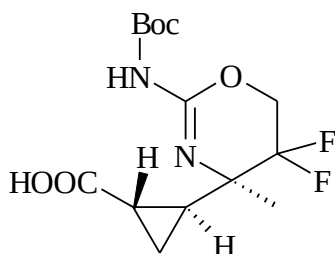


J7.3

Partiendo del (1S,2S)-2-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-ciclopropano-carboxilato de etilo (compuesto intermedio J6.3) se
5 obtiene el producto 2-((R)-2-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)ciclopropano-carboxilato de (1S,2S)-etilo (rendimiento = 81%) en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 463,3 [M+H]^+$.

Síntesis de los compuestos intermedios oxazinas protegidas por Boc sobre N J8

10 Compuesto intermedio J8.1

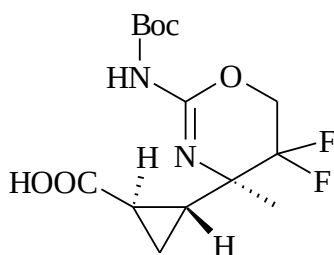


Se calienta a 40°C durante 90 minutos una solución del (1S,2S)-rel-2-((R)-2-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)ciclopropano-carboxilato de etilo (519 mg, 1,12 mmoles) en etanol (10 ml) e
15 hidróxido sódico (2 M; 2,24 ml, 4,49 mmoles). A continuación se añade por goteo enfriando con hielo el ácido clorhídrico (1 N) hasta que llegar a pH neutro. Para la separación se elimina el disolvente a presión reducida, se recoge el residuo en agua y diclorometano y se acidifica la mezcla mediante la adición por goteo de ácido clorhídrico (1 N) enfriando con hielo. Se extrae la fase acuosa 3 veces con

diclorometano y después se le añade cloruro sódico y se extrae de nuevo 3 veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose el ácido (1S,2S)-rel-2-((R)-2-tert-butoxi-carbonilamino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-

- 5 ciclopropano-carboxílico en bruto (240 mg, rendimiento = 64%), que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ISP): $m/z = 335,1 [M+H]^+$.

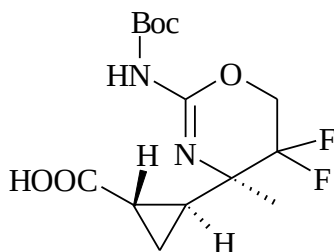
Compuesto intermedio J8.2



J8.2

- Partiendo del 2-((R)-2-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)ciclo-propanocarboxilato de (1R,2R)-etilo (compues-
10 to intermedio J7.2) se obtiene el producto ácido (1R,2R)-2-((R)-2-tert-butoxicarbonilamino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-ciclopropano-carboxílico (rendimiento = 48%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 335,1 [M+H]^+$.

- 15 Compuesto intermedio J8.3

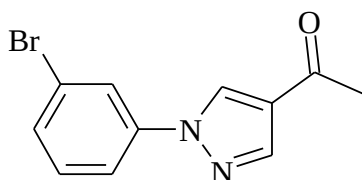


J8.3

Partiendo del (1S,2S)-2-((R)-2-(bis(tert-butoxi-carbonil)-amino)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (compuesto intermedio J7.3) se obtiene el producto ácido (1S,2S)-2-((R)-2-tert-butoxi-carbonilamino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-ciclopropano-
5 carboxílico (rendimiento = 15%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 335,2$ $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio cetona K1

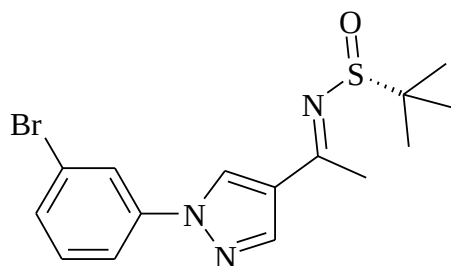
Compuesto intermedio K1.1



10 En atmósfera de argón se trata por goteo a 0°C una solución de la N,N-dimetiletlenodiamina (1,8 ml, 16,76 mmoles) en tolueno (30 ml) con trimetilaluminio (2 M en tolueno, 22,86 ml, 45,7 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 1 hora y se le añade el 1-(3-bromo-fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,8 g, 12,8 mmoles) (CAS 784142-89-8; WO 2004/092140). Se calienta la
15 mezcla resultante a reflujo durante 12 horas. Para la separación se enfría la mezcla a 25°C, se trata con ácido clorhídrico (1 N) y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el material en
20 bruto resultante por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 9:1 de hexano y acetato de etilo, obteniéndose la 1-[1-(3-bromo-fenil)-1H-pirazol-4-il]-etanona (2,4 g, 83,5%) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): $m/z = 310$ $[M+CH_3CN]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio sulfinil-imina K2

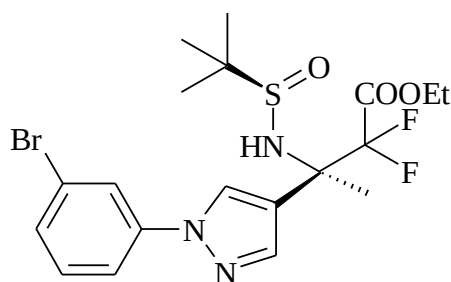
Compuesto intermedio K2.1



Se mantiene a reflujo durante 12 horas una solución de la 1-[1-(3-bromo-
fenil)-1H-pirazol-4-il]-etanona (1,0 g, 4,53 mmoles), la amida del ácido (R)-2-
metilpropano-2-sulfínico (0,66 g, 5,43 mmoles) y etóxido de titanio (IV) (2,1 ml,
5 9,96 mmoles) en tetrahydrofurano (20 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a
25°C, se trata con salmuera (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (5 x 20 ml).
Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (50 ml), se secan con sulfa-
to sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el material en bruto re-
sultante por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como
10 eluyente un gradiente de hexano/acetato de etilo de 85:15 a 80:20, obteniéndose
la [1-[1-(3-bromo-fenil)-1H-pirazol-4-il]-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-
propano-2-sulfínico (1,0 g, rendimiento = 60%) en forma de sólido amarillo. EM
(ISP): $m/z = 368,0 [M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio éster sulfinamida K3

15 Compuesto intermedio K3.1

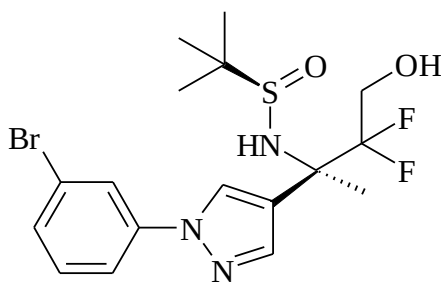


Se mantiene a reflujo durante 30 minutos con agitación vigorosa una sus-
pensión de cinc activado (1,7 g, 26,6 mmoles) y CuCl (269 mg, 2,72 mmoles) en
tetrahydrofurano seco (15 ml). Se añade por goteo a 25°C una solución del bro-

modi-fluoracetato de metilo (0,87 ml, 6,79 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) y se agita la mezcla durante 30 minutos. A continuación se añade por goteo a 25°C una solución de la [1-[1-(3-bromo-fenil)-1Hpirazol-4-il]-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (1,0 g, 2,72 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) y se continúa la agitación durante 30 minutos. Para la separación se añade a 25°C etanol (0,3 ml, 4,89 mmoles) a la mezcla reaccionante y se filtra la mezcla resultante a través de una capa de Celite®. Se diluye el líquido filtrado con agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (5 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el material en bruto resultante por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de hexano/acetato de etilo de 60:40 a 50:50, obteniéndose el (R)-3-[1-(3-bromo-fenil)-1H-pirazol-4-il]-2,2-difluor-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (600 mg, rendimiento = 45%) en forma de sólido amarillo. EM (ISP): $m/z = 490,0$ $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio sulfinamida-alcohol K4

Compuesto intermedio K4.1

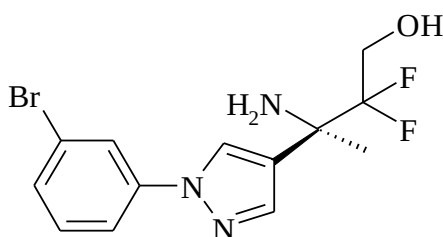


Se trata lentamente a 0°C una solución del (R)-3-[1-(3-bromo-fenil)-1H-pirazol-4-il]-2,2-difluor-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (700 mg, 2,42 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) con borhidruro de litio (solución 2 M en tetrahidrofurano, 0,78 ml, 2,66 mmoles) y se agita la mezcla a 25°C durante 2 horas. Para la separación se añaden lentamente durante un período de 15 minu-

tos ácido acético (0,26 ml, 4,5 mmoles) y después agua (2 ml), se agita la mezcla a 25°C durante 30 minutos, se trata con una solución de hidrogenocarbonato sódico (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (75 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el material en bruto resultante por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de hexano/acetato de etilo de 85:15 a 80:20, obteniéndose la {(R)-1-[1-(3-bromo-fenil)-1H-pirazol-4-il]-2,2-difluor-3-hidroxi-1-metil-propil}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (460 mg, rendimiento = 67%) en forma de sólido marrón intenso. EM (ISP): $m/z = 450,2 [M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio amino-alcohol K5

Compuesto intermedio K5.1

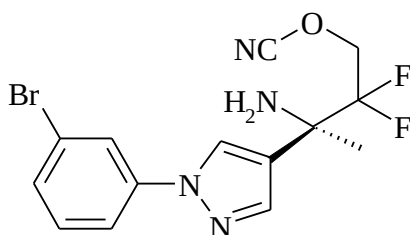


Se trata a 0°C una solución de la {(R)-1-[1-(3-bromo-fenil)-1H-pirazol-4-il]-2,2-difluor-3-hidroxi-1-metil-propil}-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (590 mg, 1,2 mmoles) en metanol (5 ml) con ácido clorhídrico (4 N en dioxano, 2,6 ml, 10,2 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 horas. Para la separación se concentra la solución a presión reducida y se diluye el residuo resultante con agua (10 ml). Se trata la fase acuosa con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico hasta un pH de aproximadamente 8 y se extrae con acetato de etilo (4 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (15 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el material en bruto resultante por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de hexano/acetato de etilo de 85:15

a 80:20, obteniéndose el (R)-3-amino-3-[1-(3-bromo-fenil)-1H-pirazol-4-il]-2,2-difluor-butan-1-ol (400 mg, rendimiento = 96%) en forma de sólido ligeramente amarillo que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ISP): $m/z = 346,5 [M+H]^+$.

5 Síntesis del compuesto intermedio cianato-alcohol K6

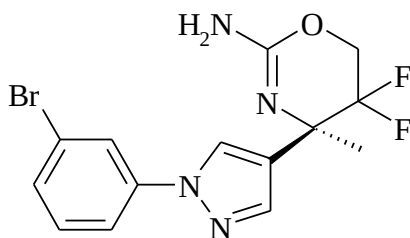
Compuesto intermedio K6.1



Se calienta a 40°C una solución del (R)-3-amino-3-[1-(3-bromo-fenil)-1H-pirazol-4-il]-2,2-difluor-butan-1-ol (5,1 g, 14,73 mmoles) y acetato sódico (3,62 g, 44,2 mmoles) en etanol (90 ml). Se añade bromuro de cianógeno (1,71 g, 16,21 mmoles) y se mantiene la mezcla en agitación a 40°C durante 16 horas. Por eliminación del disolvente a presión reducida y posterior purificación del material en bruto resultante por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 3:2 de hexano y acetato de etilo se obtiene la (R)-1-[1-(3-bromo-fenil)-1H-pirazol-4-il]-3-cianato-2,2-difluor-1-metil-propilamina (3,2 g, rendimiento = 58%) en forma de sólido pegajoso incoloro. EM (ISP): $m/z = 369,2 [M+H]^+$.

Síntesis de los compuestos intermedios amino-oxazinas K7

Compuesto intermedio K7.1



En un tubo sellado se calienta a 60°C durante 16 horas una solución de la (R)-1-[1-(3-bromo-fenil)-1H-pirazol-4-il]-3-cianato-2,2-difluor-1-metilpropilamina (3,0 g, 8,08 mmoles) e hidróxido amónico (al 25% en agua, 7 ml) en metanol (10 ml). Para la separación se concentra la solución a presión reducida. Se purifica el material en bruto resultante por cromatografía de columna a través de gel de sílice
5 empleando como eluyente una mezcla 95:5 de diclorometano y metanol, obteniéndose la (R)-4-[1-(3-bromo-fenil)-1H-pirazol-4-il]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (2,0 g, rendimiento = 54%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 371,2 [M+H]^+$.

10 Los compuestos de los ejemplos siguientes tienen un grupo básico. En función de las condiciones de reacción y purificación se aíslan en forma de base libre, en forma de sal o en ambas formas de base libre y de sal.

Ejemplo 1

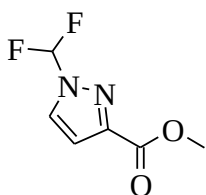
(S)-4-{5-[(4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-il-metil)-amino]-2-fluor-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-ilamina
15

En atmósfera inerte, en un tubo de reacción de 5 ml se trata a temperatura ambiente una solución de la (S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.4) (22 mg, 0,1 mmoles) en metanol (0,3 ml) con el 4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-carbaldehído (19,9 mg, 110
20 μ moles). Se cierra el tubo y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 60 minutos. Se añade en una porción el decaborano (24,4 mg, 200 μ moles), se cierra el tubo y se calienta la mezcla a 45°C durante 15 horas. Para la separación se trata la solución reaccionante con una solución de carbonato sódico (10%). Se elimina el metanol a presión reducida y se extrae el residuo tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa
25 básica y después de la concentración se tritura con una mezcla de éter y heptano.

Se obtiene la (S)-4-{5-[(4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-2-fluor-fenil}-4-metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (8 mg, rendimiento = 20%) en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 388,2 [M+H]^+$.

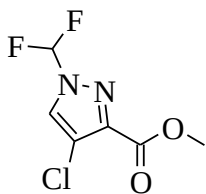
Se sintetiza el 4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-carbaldehído del modo siguiente:

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



Se enfría a 0°C una solución del ácido 1-difluormetil-1H-pirazol-3-carboxílico (CAS [925179-02-8]) (500 mg, 3,1 mmoles) en metanol (18 ml) y se trata con ácido sulfúrico (del 98%, 0,2 ml, 3,1 mmoles). Se calienta la mezcla a reflujo durante 2 horas, se enfría a 23°C y se concentra a presión reducida. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua, se lava la fase orgánica con agua hasta que la fase acuosa tenga un pH neutro, se seca y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (535 mg) en forma de líquido incoloro que se emplea sin más purificación. EM (ISP): $m/z = 177,1 [M+H]^+$.

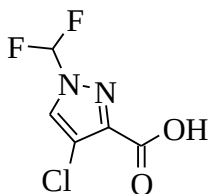
b) 4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



Se calienta a 50°C durante una noche una mezcla del 1-difluormetil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (535 mg, 3 mmoles) y la N-cloro-succinimida (1,22 g, 9,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml). Se enfría la mezcla reaccionante, se reparte entre acetato de etilo y agua, se lava la fase orgánica con agua, se seca, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de

sílice empleando como eluyente ciclohexano/acetato de etilo (3:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (540 mg) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 209,9 [M]^+$.

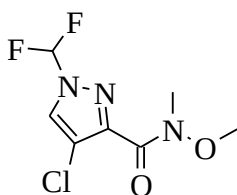
c) ácido 4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-carboxílico



5

Se trata a 23°C una solución del 4-cloro-1-difluor-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (540 mg, 2,6 mmoles) en tetrahidrofurano (18 ml) con una solución de hidróxido de litio (135 mg, 5,6 mmoles) en una mezcla 1:1 de agua y metanol (12 ml). Pasada 1 hora, la reacción ha finalizado y se evaporan los disol-
10 ventos a presión reducida. Se reparte el residuo entre ácido clorhídrico acuoso 2 M y acetato de etilo. Se seca la fase orgánica, se concentra, se tritura el residuo con pentano y se seca el sólido, obteniéndose el compuesto epigrafiado (477 mg) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 195,0 [M-H]^-$.

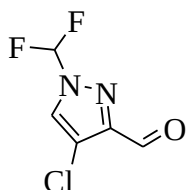
d) metoxi-metil-amida del ácido 4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-
15 carboxílico



Se trata sucesivamente a 23°C una solución del ácido 4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,76 mmoles) en diclorometano (5 ml) con el clorhidrato de la N,O-dimetilhidroxilamina (78 mg, 0,80 mmoles), la N-
20 metil-morfolina (0,09 ml, 0,8 mmoles) y el clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (154 mg, 0,8 mmoles) y se continúa la agitación durante 16 horas. Se lava la mezcla con ácido clorhídrico acuoso 1 M y

agua, se seca la fase orgánica, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente ciclohexano/acetato de etilo (2:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (164 mg) en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 240,1 [M]^+$.

5 e) 4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-carbaldehído



A una solución de la metoxi-metil-amida del ácido 4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-carboxílico (164 mg, 0,68 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añade a 0°C una solución del hidruro de litio y aluminio (1 M en tetrahidrofurano, 10 0,35 ml) y se continúa la agitación durante 30 minutos. Se trata la mezcla a -15°C con una solución acuosa saturada de hidrogenosulfato potásico y se extrae con éter de dietilo. Se seca la fase orgánica, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente ciclohexano/acetato de etilo (4:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (71 mg) 15 en forma de aceite amarillo pálido.

Ejemplo 2

(S)-4-(5-ciclopentilamino-2-fluor-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

Se trata una solución de la ciclopentanona (26,2 μ l, 296 μ moles) y la (S)- 20 4-(5-amino-2-fluor-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.4) (60 mg, 269 μ moles) en diclorometano (2 ml) con ácido acético (30,8 μ l, 538 μ moles) y después con triacetoxiborhidruro sódico (85,4 mg, 403 μ moles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Para la separación se trata la mezcla reaccionante con una solución satu-

rada de hidrogenocarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica dos veces con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de una fase de gel de sílice-NH₂ empleando como eluyente un gradiente de n-hexano/acetato de etilo de 50:50 a 0:100, obteniéndose la (S)-4-(5-ciclopentilamino-2-fluor-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (5 mg, rendimiento = 6%). EM (ISP): m/z = 292,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

(4R,5R)-5-fluor-4-[2-fluor-5-(2-metoxi-fenilamino)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

a) [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(4R,5R)-5-fluor-4-[2-fluor-5-(2-metoxi-fenilamino)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-amina

En atmósfera de argón y en un tubo seco a una solución de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(4R,5R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-amina (compuesto intermedio C4.3) (150 mg, 247 μmoles) en dioxano (5 ml) se le añaden sucesivamente el tert-butoxido sódico (26,1 mg, 272 μmoles), el 2-di-tert-butilfosfino-2',6'-triisopropil-bifenilo (10,5 mg, 24,7 μmoles), un aducto de cloroformo y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (7,9 mg, 7,41 μmoles) y la 2-metoxianilina (60,8 mg, 55,7 μl, 494 μmoles). Se sella el tubo y se calienta 115°C con agitación durante 15 horas. Para la separación se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía a través de una fase de gel de sílice-NH₂ empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 60:30. Se obtiene la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(4R,5R)-5-fluor-4-[2-fluor-5-(2-metoxi-fenilamino)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-amina (51 mg, rendimiento = 32%) en forma de espuma amarilla pálida. EM (ISP): m/z = 650,5 [M+H]⁺.

b) (4R,5R)-5-fluor-4-[2-fluor-5-(2-metoxi-fenilamino)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

Se trata a temperatura ambiente una solución de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(4R,5R)-5-fluor-4-[2-fluor-5-(2-metoxi-fenilamino)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-amina (49,8 mg, 76,6 μ moles) en diclorometano (2 ml) con ácido trifluoracético (89,2 mg, 59,9 μ l, 766 μ moles) y se agita la mezcla durante 15 horas. Después de la concentración a presión reducida, se purifica el residuo de color rojo oscuro por cromatografía a través de una fase de gel de sílice-NH₂ empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 50:50. Se obtiene la (4R,5R)-5-fluor-4-[2-fluor-5-(2-metoxi-fenilamino)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (22 mg, rendimiento = 82%) en forma de espuma blanca. EM (ISP): m/z = 348,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

(4R,5R)-4-[5-(2-difluormetoxi-fenilamino)-2-fluor-fenil]-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

a) [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(4R,5R)-4-[5-(2-difluormetoxi-fenilamino)-2-fluor-fenil]-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-amina

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 a), por aminación de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(4R,5R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina (compuesto intermedio C4.3) con la 2-(difluormetoxi)anilina se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 45%) en forma de espuma amarilla pálida. EM (ISP): m/z = 686,5[M+H]⁺.

b) (4R,5R)-4-[5-(2-difluormetoxi-fenilamino)-2-fluor-fenil]-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 b), por hidrólisis del grupo protector de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(4R,5R)-4-[5-(2-difluormetoxi-fenilamino)-2-fluor-fenil]-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-amina se

obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 78%) en forma de espuma amarilla pálida. EM (ISP): $m/z = 384,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 5

(4R,5R)-5-fluor-4-{2-fluor-5-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 2, por aminación reductora de la (4R,5R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.2) con tiofeno-2-carbaldehído se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 63%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 338,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 6

(4R,5R)-5-fluor-4-{2-fluor-5-[(tiofen-3-ilmetil)-amino]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 2, por aminación reductora de la (4R,5R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.2) con el tiofeno-3-carbaldehído se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 56%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 338,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 7

(4R,5R)-5-fluor-4-[2-fluor-5-(2-fluor-bencilamino)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 2, por aminación reductora de la (4R,5R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.2) con el 2-fluorbenzaldehído se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 56%) en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 350,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 8

(4R,5R)-4-[5-(ciclopropilmetil-amino)-2-fluor-fenil]-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 2, por aminación reductora de la (4R,5R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.2) con el ciclopropanocarbaldehído se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 67%) en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 296,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 9

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

a) 5-[3-((4R,5R)-2-[[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-amino]-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-nicotinonitrilo

En atmósfera de argón y en un tubo seco a una solución de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(4R,5R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-amina (compuesto intermedio C4.3) (250 mg, 412 μ moles) y el 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotino-nitrilo (142 mg, 617 μ moles) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) se le añaden sucesivamente una solución acuosa de carbonato sódico (2 M, 0,6 ml), la trifenilfosfina (22,3 mg, 82,3 μ moles) y, después de hacer burbujear argón a través de la mezcla, el acetato de paladio (II) (9,24 mg, 41,2 μ moles). Se sella el tubo y se calienta con agitación a 105°C durante 15 horas. Después de la concentración a presión reducida se purifica el residuo por cromatografía a través de una fase de gel de sílice-NH₂ empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 60:30. Se obtiene el 5-[3-((4R,5R)-2-[[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-amino]-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-nicotinonitrilo (260 mg, rendimiento = 100%) en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 631,4 [M+H]^+$.

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

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 b), por hidrólisis del grupo protector del 5-[3-((4R,5R)-2-[[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-amino]-5-fluor-4-metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-nicotinonitrilo se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 92%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): m/z = 329,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

clorhidrato de la (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

a) [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-((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-il)-amina

De modo similar al descrito en el ejemplo 9 a), por condensación cruzada de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(4R,5R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina (compuesto intermedio C4.3) con el ácido 1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-ilborónico (CAS [1072945-89-1]) y el tetrakis(trifenil-fosfina)-paladio (0) como catalizador se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 75%) en forma de espuma blanca. EM (ISP): m/z = 689,3 [M+H]⁺.

b) clorhidrato de la (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

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 b), por hidrólisis del grupo protector de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-((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-il)-amina se obtiene el compuesto epigrafiado, que se trata con ácido clorhídrico (4 M en dioxano). Después de la concentración a presión reducida se tritura el residuo con éter de dietilo. Se obtiene el clorhidrato de la (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 (rendimiento = 74%) en forma de sólido rojizo. EM (ISP): $m/z = 387,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 11

(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

a) [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(4R,5R)-5-fluor-4-[2-fluor-5-(4-metil-pirazol-1-il)-fenil]-4-metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-amina

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 a), por aminación de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(4R,5R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina (compuesto intermedio C4.3) con el 4-metil-1H-pirazol se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 28%) en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 609,2 [M+H]^+$.

b) (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

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 b), por hidrólisis del grupo protector de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(4R,5R)-5-fluor-4-[2-fluor-5-(4-metil-pirazol-1-il)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-amina se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 73%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 307,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 12

(4R,5R)-4-{5-[(4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-il-metil)-amino]-2-fluor-fenil}-5-fluor-4,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, por aminación reductora de la (4R,5R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5-fluor-4,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.3) con el 4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-carbaldehído se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 42%) en forma de sólido incoloro. EM (ISP): $m/z = 420,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 13

(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

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, por aminación reductora de la
5 (4R,5R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5-fluor-4,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.3) con el 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído (CAS [175204-81-6]) se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 63%) en forma de sólido cristalino blanco. EM (ISP): m/z = 384,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

10 (4R,5R)-5-fluor-4-{2-fluor-5-[(RS)-1-(2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-il)-etilamino]-fenil}-4,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, por aminación reductora de la
(4R,5R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5-fluor-4,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.3) con la 1-(2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-il)-
15 etanona se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 64%) como mezcla 1:1 de epímeros y en forma de sólido blanco. EM (ISP): m/z = 433,3 [M+H]⁺.

Se obtiene la 1-(2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-il)-etanona del modo siguiente:

a) metoxi-metil-amida del ácido 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico

20 De modo similar al descrito en el ejemplo 1 d), por condensación del ácido 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico y el clorhidrato de la N,O-dimetilhidroxilamina por el clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 92%) en forma de aceite incoloro. EM (ISP): m/z = 239,0 [M+H]⁺.

25 b) 1-(2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-il)-etanona

En atmósfera de nitrógeno se enfría a 0°C una solución del bromuro de metilmagnesio (3M en éter de dietilo; 0,63 ml, 1,89 mmoles). Se añade por goteo

una solución de la metoxi-metil-amida del ácido 2-metil-5-trifluormetil-oxazol-4-carboxílico (300 mg, 1,26 mmoles) en éter de dietilo (3 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se continúa la agitación durante 15 minutos. Para la separación se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se trata con ácido clorhídrico (1N, 3 ml). Pasados 5 minutos en agitación se extrae la mezcla con éter de dietilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 4:1 de ciclohexano y acetato de etilo. Se obtiene la 1-(2-metil-5-trifluormetil-oxazol-4-il)-etanona (155 mg, rendimiento = 64%) en forma de líquido incoloro.

Ejemplo 15

clorhidrato de la (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

a) [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(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-il)-amina

En un tubo se purga con argón durante 5 minutos una mezcla de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(R)-4-[5-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2,4-difluor-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-amina (compuesto intermedio D1.1) (130 mg, 144 µmoles), el 2,6-di-clorobenzo[d]oxazol (30,4 mg, 159 µmoles), el carbonato de cesio (188 mg, 576 µmoles), tetrahidrofurano (4 ml) y agua (2 ml). A continuación se añade un complejo de [1,1'-bis(di-fenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y diclorometano (5,88 mg, 7,21 µmoles), se sella el tubo y se calienta la mezcla a 80°C durante 16 horas. Después de la concentración se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 70:30. Se obtiene la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(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-

il)-amina (52 mg, rendimiento = 50%) en forma de sólido amarillo pálido. EM (ISP): $m/z = 716,1 [M+H]^+$.

b) clorhidrato de la (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

5 De modo similar al descrito en el ejemplo 3 b), por hidrólisis del grupo protector de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(R)-4-[5-(6-cloro-benzooxazol-2-il)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-amina se obtiene la (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. Después de cromatografiar a través de una fase de gel
10 de sílice-NH₂ empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 40:60, se disuelven las fracciones concentradas en dioxano (1 ml) y se tratan con ácido clorhídrico (4M en dioxano; 0,1 ml). Por concentración y trituración del residuo en una mezcla (2 ml) de éter de dietilo y heptano se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 73%) en forma de sólido blanco mate. EM
15 (ISP): $m/z = 414,2 [M+H]^+$ y $416,2 [M+2+H]^+$.

Ejemplo 16

(R)-4-{5-[(4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-il-metil)-amino]-2-fluor-fenil}-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, por aminación reductora de la
20 (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.5) con el 4-cloro-1-difluormetil-1H-pirazol-3-carbaldehído se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 71%) en forma de material incoloro amorfo. EM (ISP): $m/z = 424,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 17

25 (R)-5,5-difluor-4-{2-fluor-5-[(RS)-1-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-etilamino]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, por aminación reductora de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.5) con la 1-(3-metil-1H-pirazol-5-il)etanona (CAS [17357-74-3]) se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 25%) como mezcla 1:1 de epímeros y en forma de sólido incoloro. EM (ISP): m/z = 368,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

(R)-4-{5-[(RS)-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

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, por aminación reductora de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.5) con la 1-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-etanona (CAS [1004194-08-4]) se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 33%) como mezcla 1:1 de epímeros y en forma de sólido incoloro. EM (ISP): m/z = 402,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

(R)-4-(5-{[(RS)-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

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, por aminación reductora de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.5) con la 1-(4-cloro-1-(2,2-difluor-etil)-1H-pirazol-3-il)etanona se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 58%) como mezcla 1:1 de epímeros y en forma de sólido incoloro. EM (ISP): m/z = 452,2 [M+H]⁺.

Se obtiene la 1-(4-cloro-1-(2,2-difluoretil)-1H-pirazol-3-il)etanona del modo siguiente:

a) metoxi-metil-amida del ácido 4-cloro-1-(2,2-difluor-etil)-1H-pirazol-3-carboxílico

De modo similar al descrito en el ejemplo 1 d), por condensación del ácido 4-cloro-1-(2,2-difluoretil)-1H-pirazol-3-carboxílico y el clorhidrato de la N,O-dimetil-
5 hidroxilamina con el clorhidrato de la N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etil-carbodiimida se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 98%) en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 254,1 [M+H]^+$.

b) 1-(4-cloro-1-(2,2-difluoretil)-1H-pirazol-3-il)-etanona

De modo similar al descrito en el ejemplo 14 b), por reacción de Grignard
10 de la metoxi-metil-amida del ácido 4-cloro-1-(2,2-difluor-etil)-1H-pirazol-3-carboxílico con bromuro de metilmagnesio se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 66%) en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 209,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 20

(R)-4-{5-[(RS)-1-(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-etil-amino]-2-fluor-fenil}-5,5-
15 difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, por aminación reductora de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.5) con la 1-(5-ciclopropilisoxazol-3-il)etanona se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 72%) como mezcla 1:1 de
20 epímeros y en forma de sólido incoloro. EM (ISP): $m/z = 395,3 [M+H]^+$.

Se obtiene la 1-(5-ciclopropilisoxazol-3-il)etanona del modo siguiente:

a) metoxi-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-isoxazol-3-carboxílico

De modo similar al descrito en el ejemplo 1 d), por condensación del ácido 5-ciclopropil-isoxazol-3-carboxílico y el clorhidrato de la N,O-dimetilhidroxilamina
25 con el clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbo-diimida se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 96%) en forma de aceite amarillo pálido. EM (ISP): $m/z = 197,2 [M+H]^+$.

b) 1-(5-ciclopropilisoxazol-3-il)etanona

De modo similar al descrito en el ejemplo 14 b), por reacción de Grignard de la metoxi-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-isoxazol-3-carboxílico con bromuro de metilmagnesio se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 74%) en forma de líquido incoloro.

Ejemplo 21

(R)-5,5-difluor-4-{2-fluor-5-[(RS)-1-(2-metil-5-trifluormetil-oxazol-4-il)-etilamino]-fenil}-4-metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, por aminación reductora de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.5) con la 1-(2-metil-5-trifluormetil-oxazol-4-il)-etanona (ejemplo 14) se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 52%) como mezcla 1:1 de epímeros y en forma de sólido incoloro. EM (ISP): m/z = 437,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

(RS)-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

a) {(R)-4-[5-((RS)-3-ciano-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilamino)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-carbamato de tert-butilo

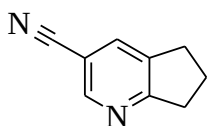
De modo similar al descrito en el ejemplo 1, por aminación reductora del [(R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-carbamato de tert-butilo (compuesto intermedio C3.1) con el 7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carbonitrilo se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 56%) como mezcla de epímeros y en forma de sólido amarillo. EM (ISP): m/z = 502,2 [M+H]⁺.

b) (RS)-7-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenilamino]-6,7-dihidro-5H-[1]piridina-3-carbonitrilo

Se agita a temperatura ambiente una solución del {(R)-4-[5-((RS)-3-ciano-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilamino)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-carbamato de tert-butilo (110 mg, 219 μ moles) en ácido clorhídrico (4M en dioxano; 1,65 ml, 6,58 mmoles) y el progreso de la reacción se controla mediante análisis por CCF. Una vez finalizada, se vierte la mezcla sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se elimina el disolvente, formándose un sólido amarillo. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 0:100. Se obtiene el (RS)-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 (12 mg, rendimiento = 14%) como mezcla de epímeros y en forma de sólido amarillo. EM (ISP): $m/z = 402,4 [M+H]^+$.

Se obtiene el 7-oxo-6,7-dihidro-5H-[1]piridina-3-carbonitrilo del modo siguiente:

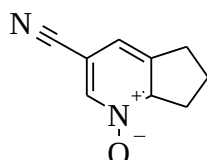
a) 6,7-dihidro-5H-[1]piridina-3-carbonitrilo



Se disuelve una mezcla de la 3-cloro-6,7-dihidro-5H-[1]piridina (7,1 g, 46,2 mmoles), el carbonato sódico (980 mg, 9,25 mmoles), el hexacianoferrato (II) potásico trihidratado (7,81 g, 18,5 mmoles), el acetato de paladio (II) (104 mg, 462 μ moles), la butildi-1-adamantilfosfina (497 mg, 1,39 mmoles) y la N-metil-2-pirrolidinona (46,2 ml), se hace burbujear argón a través de la solución y se calienta a 160°C durante 16 horas. Después de enfriar a 23°C se vierte la mezcla sobre agua, se extrae con diclorometano, se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico y se evapora el disolvente, formándose un líquido azul oscuro. Se

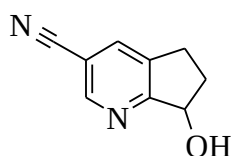
purifica el material en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo, obteniéndose el 6,7-dihidro-5H-[1]piridina-3-carbonitrilo en forma de sólido blanco (4,82 g, rendimiento = 72%). EM (ISP): $m/z = 145,1$ $[M+H]^+$.

5 b) 1-oxi-6,7-dihidro-5H-[1]piridina-3-carbonitrilo



A una solución del 6,7-dihidro-5H-[1]piridina-3-carbonitrilo (6,23 g, 43,2 mmoles) en ácido acético (54 ml) a 40°C se le añade en porciones el perborato sódico tetrahidratado (7,31 g, 47,5 mmoles) y se agita la mezcla a 40°C durante
10 30 horas. Pasadas 24 h se añade más cantidad de perborato sódico tetrahidratado (1,05 g, 6,82 mmoles). Se elimina el ácido acético por evaporación, se recoge el residuo en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se extrae con diclorometano (3 x 150 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Por la eliminación del disolvente con vacío se obtiene el 1-oxi-6,7-dihidro-
15 5H-[1]piridina-3-carbonitrilo (6,5 g, rendimiento = 90,6%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 161,1$ $[M+H]^+$.

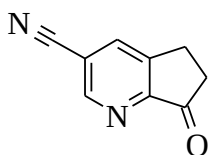
c) 7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-[1]piridina-3-carbonitrilo



A una solución del 1-oxi-6,7-dihidro-5H-[1]piridina-3-carbonitrilo (1,82 g, 11,4 mmoles) en diclorometano (40 ml) se le añade por goteo a 0°C el anhídrido trifluoroacético (14,3 g, 9,63 ml, 68,2 mmoles) y se agita la mezcla de 0 a 23°C durante 18 horas. Se vierte sobre una solución de hidróxido sódico (1 N) enfriada con hielo, se agita durante 30 minutos y se extrae dos veces con diclorometano.

Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se elimina el disolvente con vacío, formándose un residuo marrón, que se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo, obteniéndose el 7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-[1]piridina-3-carbonitrilo (1,14 g, 63%) en forma de sólido amarillo. EM (ISP): $m/z = 161,1 [M+H]^+$.

d) 7-oxo-6,7-dihidro-5H-[1]piridina-3-carbonitrilo



A una solución del 7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-[1]-piridina-3-carbonitrilo (1,05 g, 6,56 mmoles) en diclorometano (50 ml) se le añade a 0°C el peryodinano Dess-Martin (2,92 g, 6,88 mmoles) y se agita la mezcla a 23°C durante 2 horas. Se vierte sobre una solución de carbonato sódico (1 M) y se extrae dos veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas con una solución diluida de hidrogenosulfito sódico y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran, formándose un sólido gris. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo, obteniéndose el 7-oxo-6,7-dihidro-5H-[1]piridina-3-carbonitrilo (855 mg, 78%) en forma de sólido verde oscuro. EM (ISP): $m/z = 159,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 23

[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-((RS)-3-cloro-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il)-amina

a) {(R)-4-[5-((RS)-3-cloro-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilamino)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-carbamato de tert-butilo

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, por aminación reductora del [(R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-carbamato de tert-butilo (compuesto intermedio C3.1) con la 3-cloro-5,6-dihidro-

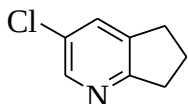
[1]piridin-7-ona se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 100%) como mezcla de epímeros y en forma de sólido amarillo pálido. EM (ISP): $m/z = 511,3$ $[M+H]^+$ y $513,4$ $[M+2+H]^+$.

- b) [3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenil]-((RS)-3-cloro-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il)-amina

De modo similar al descrito en el ejemplo 22 b), por eliminación del grupo protector se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 50%) como mezcla de epímeros y en forma de sólido cristalino blanco. EM (ISP): $m/z = 411,2$ $[M+H]^+$.

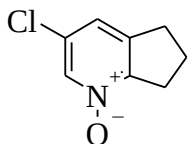
Se obtiene la 3-cloro-5,6-dihidro-[1]piridin-7-ona del modo siguiente:

- 10 a) 3-cloro-6,7-dihidro-5H-[1]piridina



- En una corriente continua de nitrógeno se calienta a 210°C durante 1,5 horas una solución de la 5-cloro-2-(pent-4-inil)pirimidina (H.C. van der Plas, Tetrahedron 45, 5151-5162, 1989) (4,95 g (27,4 mmoles) en nitrobenzono (50 ml).
- 15 Se controla el progreso de la reacción mediante análisis por CCF (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = 2:1; detección UV a 254 nm). Una vez finalizada, se purifica la mezcla reaccionante por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 80:20. Se obtiene la 3-cloro-6,7-dihidro-5H-[1]piridina en forma de sólido ligeramente marrón (3,21 g, rendimiento = 76%). EM (ISP): $m/z = 154$ $[M+H]^+$.
- 20

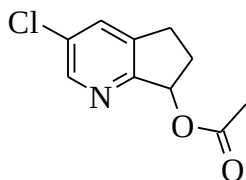
- b) 1-óxido de 3-cloro-6,7-dihidro-5H-[1]piridina



Se trata a temperatura ambiente una solución de la 3-cloro-6,7-dihidro-5H-[1]piridina (3,03 g, 19,7 mmoles) en ácido acético (19,7 ml) con peróxido de hidró-

geno (3,45 ml, 39,5 mmoles). Se calienta la mezcla a 70°C y se agita a esta temperatura durante una noche. Una vez finalizada, se deja enfriar la mezcla reaccionante y se concentra a presión reducida. Se añade agua y se concentra la mezcla de nuevo. Se repite este procedimiento 2 veces más. Se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se obtiene el 1-óxido de 3-cloro-6,7-dihidro-5H-[1]piridina en bruto en forma de cristales de color verde oscuro (2,07 g, rendimiento = 62%). EM (ISP): $m/z = 170$ $[M+H]^+$.

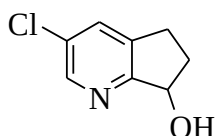
10 c) acetato de 3-cloro-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilo



Se agita a 110°C durante 20 horas una solución del 1-óxido de 3-cloro-6,7-dihidro-5H-[1]piridina (2,07 g, 12,2 mmoles) en anhídrido acético (62,2 ml, 659 mmoles). Para la separación se elimina el disolvente a presión reducida y se trata el residuo con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas resultantes y se secan con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 70:30. Se obtiene el acetato de 3-cloro-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilo en forma de líquido rojo (1,57 g, rendimiento = 61%). EM (ISP): $m/z = 212$ $[M+H]^+$.

20

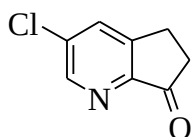
d) 3-cloro-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ol



Se trata una solución del acetato de 3-cloro-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilo (1,57 g, 7,42 mmoles) en metanol (35,7 ml) con una solución de hidróxido sódico (1 M; 8,9 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se controla el progreso de la reacción mediante análisis por CCF (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = 1:1; detección UV a 254 nm). Una vez finalizada, se trata la mezcla reaccionante con agua y se extrae con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran, formándose un líquido de color rojo oscuro (1,15 g, rendimiento = 91%), que cristaliza en reposo. Según el RMN, el producto es suficientemente puro para el paso siguiente de la síntesis.

10 EM (ISP): $m/z = 170 [M+H]^+$.

e) 3-cloro-5,6-dihidro-[1]piridin-7-ona



Se trata a temperatura ambiente una solución del 3-cloro-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ol (570 mg, 3,36 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (17,7 ml) con la trietilamina (2,81 ml, 20,2 mmoles) y después con un complejo de piridina y trióxido de azufre (1,6 g, 10,1 mmoles). Se agita la solución a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez finalizada, se trata la mezcla reaccionante con agua y se extrae con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran, formándose un líquido rojo oscuro. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 70:30 a 30:70. Se obtiene la 3-cloro-5,6-dihidro-[1]piridin-7-ona en forma de sólido rosa (472 mg, rendimiento = 84%). EM (ISP): $m/z = 168 [M+H]^+$.

20

Ejemplo 24

(R)-5,5-difluor-4-{2-fluor-5-[(3-metil-oxetan-3-il-metil)-amino]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, por aminación reductora de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.5) con el 3-metil-oxetano-3-carbaldehído (CAS [99419-31-5]) se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 41%). EM (ISP): $m/z = 344,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 25

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

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, por aminación reductora de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.5) con el ciclopropanocarbaldehído (CAS [1489-69-6]) se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 38%). EM (ISP): $m/z = 314,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 26

(R)-5,5-difluor-4-{2-fluor-5-[(RS)-(tetrahidro-furan-3-il)amino]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, por aminación reductora de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.5) con la dihidro-furan-3-ona (CAS [22929-52-8]) se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 44%) como mezcla de epímeros y en forma de sólido cristalino blanco. EM (ISP): $m/z = 330,1 [M+H]^+$

Ejemplo 27

(RS)-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

a) {(R)-4-[5-((RS)-3-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-ilamino)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-carbamato de tert-butilo

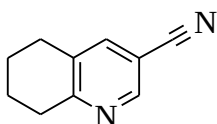
De modo similar al descrito en el ejemplo 1, por aminación reductora del [(R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-
5 carbamato de tert-butilo (compuesto intermedio C3.1) con el 8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 56%) como mezcla de epímeros y en forma de espuma blanca. EM (ISN): m/z = 514,2 [M-H]⁻.

b) (RS)-8-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenilamino]-5,6,7,8-tetra-hidro-quinolina-3-carbonitrilo
10

De modo similar al descrito en el ejemplo 22 b), por eliminación del grupo protector se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 78%) como mezcla de epímeros y en forma de espuma blanca. EM (ISP): m/z = 416,1 [M+H]⁺.

Se obtiene el 8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo del modo siguiente:
15

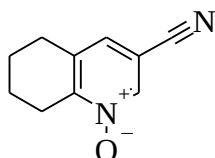
a) 5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo



Se agita a 60°C durante 2 horas una mezcla del producto comercial 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo [CAS no 65242-27-5] (1 g, 5,19
20 mmoles), polvo de cinc (activado) (602 mg, 9,2 mmoles), acetato sódico trihidratado (694 mg, 479 µl, 5,1 mmoles) y ácido acético (5,19 g, 4,95 ml, 86,4 mmoles). Se añade agua (2,5 ml) y se agita la mezcla a 60°C durante 5 horas más. Después de enfriar a 23°C se basifica la mezcla con una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M) y se filtra a través de Celite®. Se extrae el líquido filtrado con tetrahi-
25 drofurano, se secan las fases orgánicas con sulfato sódico y se evapora el disol-

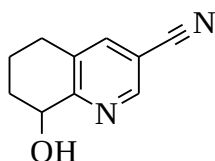
vente, formándose un líquido amarillo. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo, obteniéndose el 5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido blanco (433 mg, rendimiento = 53%). EM (ISP): $m/z = 159,1$ $[M+H]^+$.

5 b) 1-óxido de 3-ciano-5,6,7,8-tetrahidroquinolina



A una solución del 5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo (633 mg, 4,00 mmoles) en ácido acético (5 ml) se le añade en porciones a 40°C el perborato sódico tetrahidratado (677 mg, 4,4 mmoles) y se agita la mezcla a 40°C durante
10 16 horas. Se elimina el ácido acético por evaporación a presión reducida, se basifica el residuo con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el 1-
óxido de 3-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina (645 mg, rendimiento = 93%) en
15 forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 175,1$ $[M+H]^+$.

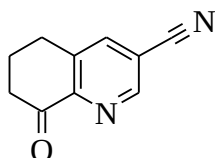
c) 8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo



A una solución del 1-óxido de 3-ciano-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina (645 mg, 3,7 mmoles) se le añade por goteo enfriando con hielo el anhídrido trifluoracético (6,22 g, 4,18 ml, 29,6 mmoles). Se agita la solución ligeramente amarilla a
20 23°C durante 18 h. Se trata la mezcla con una solución de hidróxido sódico (1 N), se agita vigorosamente durante 30 minutos y se extrae dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se

concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo, obteniéndose el 8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo (562 mg, rendimiento = 87%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 175,1 [M+H]^+$.

5 d) 8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo



A una solución del 8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo (555 mg, 3,19 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (15 ml) se le añade a 23°C la trietilamina (1,93 g, 2,66 ml, 19,1 mmoles) y un complejo de piridina y trióxido de azufre
10 (1,52 g, 9,56 mmoles). Se agita la solución marrón a 23°C durante 2 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran, formándose un sólido ligeramente marrón, que se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice con diclorometano/metanol, obteniéndose el 8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo
15 (286 mg, rendimiento = 52%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 173,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 28

(R)-4-[5-((RS)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1λ6-benzo[b]-tiofen-3-ilamino)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina
20

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, por aminación reductora de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.5) con la 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1λ6-benzo[b]-tiofen-3-ona (CAS [1127-35-1]) se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento

= 30%) como mezcla de epímeros y en forma de sólido incoloro. EM (ISP): $m/z = 426,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 29

(R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(oxetan-3-ilamino)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, por aminación reductora de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.5) con la oxetan-3-ona (CAS [6704-31-0]) se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 8%). EM (ISP): $m/z = 316,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 30

(R)-5,5-difluor-4-{2-fluor-5-[[[(RS)-1-(tetrahidrofuran-3-il)metil]-amino]-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 1, por aminación reductora de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.5) con el tetrahidrofurano-3-carbaldehído (CAS [79710-86-4]) se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 47%) como mezcla de epímeros. EM (ISP): $m/z = 344,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 31

(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

En un tubo se purga con argón durante 5 minutos una mezcla de la (R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A6.1) (60 mg, 186 μ moles), el ácido 1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-4-ilborónico (39,0 mg, 186 μ moles), el carbonato de cesio (242 mg, 743 μ moles), tetrahidrofurano (4 ml) y agua (2 ml). A continuación se añade un complejo de [1,1'-bis-(di-fenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y diclorometano (7,58

mg, 9,28 μ moles), se sella el tubo y se calienta la mezcla a 80°C durante 16 horas. Después de la concentración se purifica el residuo por cromatografía a través de una fase de gel de sílice-NH₂ empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 40:60. Se obtiene la (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 (36 mg, rendimiento = 48%) en forma de sólido amarillo. EM (ISP): m/z = 405,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 32

(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

De modo similar al descrito en el ejemplo 31, por condensación cruzada de la (R)-4-(5-bromo-2,4-difluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A6.2) y el ácido 5-cloropiridin-3-ilborónico se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo pálido. EM (ISP): m/z = 373,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 33

(R)-4-(2,4-difluor-5-pirimidin-5-il-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 31, por una reacción de condensación cruzada de la (R)-4-(5-bromo-2,4-difluor-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A6.2) y el ácido pirimidin-5-ilborónico se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ISP): m/z = 341,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

4-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-fenoximetil]-benzonitrilo

a) {(R)-4-[3-(4-ciano-benciloxi)-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-di(carbamato de tert-butilo)

Se trata una solución del [(R)-5,5-difluor-4-(3-hidroxi-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-di(carbamato de tert-butilo) (compuesto intermedio
5 G3.1) (40 mg, 90,4 μ moles) en N,N-dimetilformamida (1 ml) con carbonato potásico (18,7 mg, 136 μ moles) y el 4-bromometil-benzonitrilo (21,5 mg, 108 μ moles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 27 horas. Para la separación se elimina el disolvente a presión reducida. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con agua, se reúnen las fases acuosas y se
10 extraen de nuevo con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 80:20. Se obtiene el {(R)-4-[3-(4-ciano-benciloxi)-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-
15 di(carbamato de tert-butilo) (46 mg, rendimiento = 91%) en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 558,2 [M+H]^+$.

b) 4-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-fenoximetil]-benzonitrilo

Se trata con enfriamiento en un baño de hielo una solución del {(R)-4-[3-(4-ciano-benciloxi)-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-
20 di(carbamato de tert-butilo) (46 mg, 82,5 μ moles) en diclorometano (526 μ l) con ácido trifluoracético (94,1 mg, 63,2 μ l, 825 μ moles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Para la separación se elimina el disolvente a presión reducida. Se disuelve el residuo en agua, se basifica la fase acuosa con una
25 solución de carbonato sódico (2 M) y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de

gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 30:70. Se obtiene el 4-[3-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-fenoximetil]-benzonitrilo (23 mg, rendimiento = 78%) en forma de goma blanca. EM (ISP): $m/z = 358,1 [M+H]^+$.

5 Ejemplo 35

(R)-4-[3-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

a) {(R)-4-[3-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-di(carbamato de tert-butilo)

10 De modo similar al descrito en el ejemplo 34 a) por alquilación del [(R)-5,5-difluor-4-(3-hidroxi-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-di(carbamato de tert-butilo) (compuesto intermedio G3.1) con el bromuro de 4-clorobencilo se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 58%) en forma de aceite incoloro.

15 b) (R)-4-[3-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 34 b) por eliminación de los grupos protectores del {(R)-4-[3-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il}-di(carbamato de tert-butilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 91%) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): $m/z = 367,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 36

(R)-5,5-difluor-4-metil-4-[3-(4-trifluormetil-bencil-oxi)-fenil]-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

25 a) {(R)-5,5-difluor-4-metil-4-[3-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-di-(carbamato de tert-butilo)

De modo similar al descrito en el ejemplo 34 a) por alquilación del [(R)-5,5-difluor-4-(3-hidroxi-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-di(carbamato de tert-butilo) (compuesto intermedio G3.1) con el 1-bromometil-4-trifluor-metil-benceno se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 99%) en forma de
5 aceite amarillo. EM (ISP): $m/z = 601,3 [M+H]^+$.

b) (R)-5,5-difluor-4-metil-4-[3-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 34 b) por eliminación de los grupos protectores del {(R)-5,5-difluor-4-metil-4-[3-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-5,6-
10 dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-di(carbamato de tert-butilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 59%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 401,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 37

(R)-5,5-difluor-4-metil-4-[2-(4-metil-bencil)-3H-benzo-imidazol-5-il]-5,6-
15 dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

a) {(R)-5,5-difluor-4-metil-4-[2-(4-metil-bencil)-3H-benzoimidazol-5-il]-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-di-(carbamato de tert-butilo)

En atmósfera de nitrógeno se trata a temperatura ambiente una solución del [(R)-4-(3,4-diamino-fenil)-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-
20 di(carbamato de tert-butilo) (compuesto intermedio E3.1) (20 mg, 43,8 μ moles) en etanol (333 μ l) con el clorhidrato del 2-p-tolil-acetimidato de etilo (37,5 mg, 175 μ moles) (G. Grella y col., Eur. J. Pharm. Sci. 20(3), 267-72, 2003). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 15 horas. Para la separación se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se evapora el disolvente a presión reducida. Se
25 disuelve el residuo en acetato de etilo y se lava la solución resultante con una solución de cloruro amónico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía

de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de n-heptano/acetato de etilo de 100:0 a 40:60. Se obtiene el {(R)-5,5-difluor-4-metil-4-[2-(4-metil-bencil)-3H-benzoimidazol-5-il]-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-di(carbamato de tert-butilo) (16 mg, rendimiento = 64%) en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e): 571,3 (MH⁺)

b) (R)-5,5-difluor-4-metil-4-[2-(4-metil-bencil)-3H-benzoimidazol-5-il]-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 34 b), por eliminación de los grupos protectores del {(R)-5,5-difluor-4-metil-4-[2-(4-metil-bencil)-3H-benzoimidazol-5-il]-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-di(carbamato de tert-butilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 69%) en forma de espuma blanca. EM (ISP): m/z = 371,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

(R)-4-[(RS)-3-(5-cloro-piridin-2-il)-7-fluor-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5,5-difluor-4-metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

a) 2-[4-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluor-2-nitro-fenoxi]-1-(5-cloro-piridin-2-il)-etanona

Se agita a temperatura ambiente durante 20 horas una dispersión del 4-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluor-2-nitro-fenol (compuesto intermedio F2.1) (120 mg, 393 µmoles), la 2-bromo-1-(5-cloro-piridin-2-il)etanona (101 mg, 432 µmoles), el carbonato de cesio (512 mg, 1,57 mmoles) y el yoduro potásico (2 mg, 14,5 µmoles) en acetona (5,51 ml). Para la separación se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (5 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 5 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se obtiene la 2-[4-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-

[1,3]oxazin-4-il)-5-fluor-2-nitro-fenoxi]-1-(5-cloro-piridin-2-il)-etanona en bruto (165 mg, rendimiento = 92%) en forma de goma roja. EM (ISP): $m/z = 459,1 [M+H]^+$.

b) (R)-4-[(RS)-3-(5-cloro-piridin-2-il)-7-fluor-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5,5-difluor-4-metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

5 Se hidrogena una dispersión de la 2-[4-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluor-2-nitro-fenoxi]-1-(5-cloro-piridin-2-il)-etanona (160 mg, 349 μ moles) y níquel Raney (30 mg) en metanol (22 ml). Para la separación se filtra la mezcla reaccionante a través de un papel de fibra de vidrio y se concentra la solución a presión reducida. Se purifica el producto en
10 bruto por cromatografía flash a través de una fase de gel de sílice-NH₂ empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 0 a 100. Se obtiene la (R)-4-[(RS)-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 en forma de sólido rojo. EM (ISP): $m/z = 413,2 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 39

(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

Se purga con argón durante 10 minutos una solución de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-4-yodo-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina
20 (compuesto intermedio B6.1) (100 mg, 260 μ moles) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). A continuación se añaden la 1,1,3,3-tetrametilguanidina (74,8 mg, 81,3 μ l, 649 μ moles), el dicloruro de bis-(trifenil-fosfina)paladio (II) (9,11 mg, 13,0 μ moles) y el yoduro de cobre (I) (7,42 mg, 38,9 μ moles). Pasados 5 minutos a temperatura ambiente se añade una solución del 1-metoxi-4-prop-2-inil-benceno (CAS [13540-
25 76-6]) (45,5 mg, 312 μ moles) en N,N-dimetilformamida (0,2 ml) y se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 15 horas. Para la separación se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye esta con una solución

saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de una fase de gel de sílice-NH₂ empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 0:100. Se obtiene la (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 (35 mg, rendimiento = 33%) en forma de espuma ligeramente verde. EM (ISP): m/z = 404,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 40

10 (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

De modo similar al descrito en el ejemplo 39, por condensación y ciclación de la (R)-4-(5-amino-2-fluor-4-yodo-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio B6.1) con el 1-metil-4-prop-2-inil-benceno se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 73%) en forma de espuma ligeramente verde. EM (ISP): m/z = 388,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 41

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

20 a) [(R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-prop-2-inilcarbamoil-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-carbamato de tert-butilo

En atmósfera de nitrógeno se trata a temperatura ambiente una solución del ácido 3-((R)-2-tert-butoxicarbonil-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-benzoico (compuesto intermedio H2.1) (50 mg, 129 μmoles) en N,N-dimetilformamida (500 μl) con el (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio) (HATU) (73,4 mg, 193 μmoles) y la N-etildiiso-propilamina (66,6 mg, 88,0 μl, 515 μmoles). Se agita la mezcla a tempera-

tura ambiente durante 5 minutos, se añade la propargilamina (7,88 mg, 9,16 μ l, 142 μ moles) y se continúa la agitación durante 15 horas. Para la separación se elimina el disolvente a presión reducida, se recoge el residuo en acetato de etilo y se lava una vez con agua y una vez con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de n-heptano/acetato de etilo de 100:0 a 50:50. Se obtiene el [(R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-prop-2-inil-carbamoyl-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il]-carbamato de tert-butilo (18 mg, rendimiento = 33%) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): $m/z = 426,1 [M+H]^+$.

b) 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

De modo similar al descrito en el ejemplo 22 b), por eliminación del grupo protector con ácido trifluoracético se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 80%) en forma de aceite ligeramente coloreado. EM (ISP): $m/z = 326,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 42

(R)-4-[5-(2-cloro-fenilamino)-2-fluor-fenil]-5,5-di-fluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

a) [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(R)-4-[5-(2-cloro-fenilamino)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-amina

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 a), por aminación de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-amina (compuesto intermedio C4.1) con la 2-cloroanilina se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 61%) en forma de espuma blanca mate. EM (ISP): $m/z = 700,4 [M+H]^+$.

b) (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

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 b), por eliminación del grupo protector de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(R)-4-[5-(2-cloro-fenilamino)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-amina se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 84%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 398,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 43

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

a) 2-[3-((R)-2-[[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-amino]-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenilamino]-benzonitrilo

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 a), por aminación de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina (compuesto intermedio C4.1) con el 2-aminobenzonitrilo se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 50%) en forma de espuma blanca mate. EM (ISP): $m/z = 691,3 [M+H]^+$.

b) 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

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 b), por eliminación del grupo protector del 2-[3-((R)-2-[[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-amino]-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluor-fenilamino]-benzo-nitrilo se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 81%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 389,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 44

(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

a) [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(R)-5,5-di-fluor-4-[2-fluor-5-(2-metoxi-fenilamino)-fenil]-4,6,6-tri-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-amina

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 a), por aminación de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-amina (compuesto intermedio C4.1) con la 2-metoxianilina se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 68%) en forma de espuma amarilla. EM (ISP): $m/z = 696,5 [M+H]^+$.

b) (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

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 b), por eliminación del grupo protector de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(2-metoxi-fenil-amino)-fenil]-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-amina se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 83%) en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 394,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 45

(R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-o-tolilamino-fenil)-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

a) [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-5,5-di-fluor-4-(2-fluor-5-o-tolilamino-fenil)-4,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-amina

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 a), por aminación de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-amina (compuesto intermedio C4.1) con la o-tolilamina se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 55%) en forma de espuma roja pálida. EM (ISP): $m/z = 680,4 [M+H]^+$.

b) (R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-o-tolilamino-fenil)-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 b), por eliminación del grupo protector de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-5,5-difluor-4-(2-fluor-5-otolilamino-fenil)-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 80%) en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 378,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 46

(R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(2-trifluormetil-fenil-amino)-fenil]-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina

a) [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(R)-5,5-di-fluor-4-[2-fluor-5-(2-trifluormetil-fenilamino)-fenil]-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-amina

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 a), por aminación de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina (compuesto intermedio C4.1) con la 2-(trifluormetil)anilina se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 37%) en forma de espuma amarilla. EM (ISP): $m/z = 734,4 [M+H]^+$.

b) (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

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 b), por eliminación del grupo protector de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(2-trifluormetil-fenilamino)-fenil]-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-amina se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 81%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 432,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 47

(R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(6-trifluormetil-piridin-2-ilamino)-fenil]-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

a) [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(R)-5,5-di-fluor-4-[2-fluor-5-(6-trifluormetil-piridin-2-ilamino)-fenil]-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)}-amina

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 a), por aminación de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina (compuesto intermedio C4.1) con la 6-(trifluormetil)piridin-2-amina se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 81%) en forma de espuma amarilla pálida. EM (ISP): $m/z = 735,4 [M+H]^+$.

b) (R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(6-trifluormetil-piridin-2-ilamino)-fenil]-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 b), por eliminación del grupo protector de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(6-trifluormetil-piridin-2-ilamino)-fenil]-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)}-amina se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 55%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 433,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 48

(R)-4-(5-ciclopentilamino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

a) [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(5-ciclo-pentilamino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 a), por aminación de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina (compuesto intermedio C4.1) con la ciclopentilamina se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 92%) en forma de sólido ceroso amarillo. EM (ISP): $m/z = 658,4 [M+H]^+$.

b) (R)-4-(5-ciclopentilamino-2-fluor-fenil)-5,5-di-fluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 b), por eliminación del grupo protector en la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(5-ciclopentilamino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 74%) en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 356,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 49

(R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-((1RS,3RS)-3-fenil-ciclo-pentilamino)-fenil]-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-ilamina

a) [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(R)-5,5-di-fluor-4-[2-fluor-5-((1RS,3RS)-3-fenil-ciclopentilamino)-fenil]-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-amina

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 a), por aminación de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina (compuesto intermedio C4.1) con la (RS)-3-fenil-ciclopentilamina (CAS [103858-37-3]; WO 2007/ 135026) se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 27%) en forma de sólido amarillo. EM (ISP): $m/z = 734,5 [M+H]^+$.

b) (R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-((1RS,3RS)-3-fenil-ciclopentilamino)-fenil]-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 3 b), por eliminación del grupo protector en la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-((RS)-3-fenil-ciclopentilamino)-fenil]-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il)-amina se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 31%) en forma de sólido ceroso ligeramente marrón. EM (ISP): $m/z = 432,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 50

clorhidrato de la (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

a) [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(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-il}-amina

De modo similar al descrito en el ejemplo 9 a), por condensación cruzada de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina (compuesto intermedio C4.1) con el ácido 5-cloropiridin-3-ilborónico se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 86%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 686,3 [M+H]^+$.

b) (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

De modo similar al descrito en el ejemplo 9 b), por eliminación del grupo protector de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-{(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-il}-amina se obtiene la (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 que se trata con ácido clorhídrico (4 M) y se concentra a presión reducida. Se tritura el residuo con éter de dietilo, se filtra el sólido y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (rendimiento = 32%) en forma de sólido ligeramente rojo. EM (ISP): $m/z = 384,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 51

(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

a) [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(3',5'-di-cloro-4-fluor-bifenil-3-il)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina

De modo similar al descrito en el ejemplo 9 a), por reacción de condensación cruzada de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina (compuesto intermedio C4.1) con el ácido 3,5-diclorofenilborónico se obtiene el compuesto epigra-

fiado (rendimiento = 80%) en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 719,4$ $[M+H]^+$ y $721,0$ $[M+H]^+$.

b) (R)-4-(3',5'-dicloro-4-fluor-bifenil-3-il)-5,5-di-fluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

5 De modo similar al descrito en el ejemplo 9 b), por eliminación del grupo protector de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(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-il]-amina se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 48%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 417,2$ $[M+H]^+$ y $419,3$ $[M+2+H]^+$.

10 Ejemplo 52

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

a) 3'-((R)-2-[[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-amino]-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-6-cloro-4'-fluor-bifenil-3-carbonitrilo

15 De modo similar al descrito en el ejemplo 9 a), por condensación cruzada de la [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(5-bromo-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-tri-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina (compuesto intermedio C4.1) con el ácido 2-cloro-5-cianofenil-borónico se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 22%) en forma de espuma blanca.

20 b) 3'-((R)-2-amino-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-6-cloro-4'-fluor-bifenil-3-carbo-nitrilo

De modo similar al descrito en el ejemplo 9 b), por eliminación del grupo protector del 3'-((R)-2-[[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-amino]-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-6-cloro-4'-fluor-bifenil-3-carbonitrilo se ob-
25 tiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 50%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 408,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 53

4-[5-(5-cloro-piridin-3-il)-2-fluor-fenil]-4-difluor-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 31, por reacción de condensación cruzada de la 4-(5-bromo-2-fluorfenil)-4-(difluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (compuesto intermedio A6.12) y el ácido 5-cloropiridin-3-ilborónico se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ISP): $m/z = 356,0 [M+H]^+$ y $358,0 [M+2+H]^+$.

Ejemplos 54A y 54B

(R)-4-[5-(5-cloro-piridin-3-il)-2-fluor-fenil]-4-di-fluormetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (A) y (S)-4-[5-(5-cloro-piridin-3-il)-2-fluor-fenil]-4-difluormetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (B)

Por separación de la 4-[5-(5-cloro-piridin-3-il)-2-fluor-fenil]-4-difluormetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (ejemplo 53) mediante HPLC preparativa quiral a través de una fase quiral (Chiralpak AD; eluyente: mezcla 85:15 de heptano e isopropanol) se obtiene como primer eluido, la (R)-4-[5-(5-cloro-piridin-3-il)-2-fluor-fenil]-4-difluor-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (B) (rendimiento = 44%) y como último eluido, la (S)-4-[5-(5-cloro-piridin-3-il)-2-fluor-fenil]-4-difluormetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (A) (rendimiento = 25%), ambos en forma de sólido blanco.

20 Ejemplo 55

(R)-4-[2-(4-etil-bencil)-3H-benzoimidazol-5-il]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

a) {(R)-4-[2-(4-etil-bencil)-3H-benzoimidazol-5-il]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-di-(carbamato de tert-butilo)

25 De modo similar al descrito en el ejemplo 37 a), por condensación del [(R)-4-(3,4-diamino-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-di(carbamato de tert-butilo) (compuesto intermedio E3.1) y el clorhidrato del 2-(4-

etilfenil)acetimidato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 51%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 585,3 [M+H]^+$.

Se obtiene el clorhidrato del 2-(4-etilfenil)-acetimidato de etilo de modo muy similar al procedimiento descrito por G. Grella y col. en Eur. J. Pharm. Sci.

5 20(3), 267-72, 2003, para el correspondiente derivado 4-metilfenilo.

b) (R)-4-[2-(4-etil-bencil)-3H-benzoimidazol-5-il]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 34 b), por eliminación de los grupos protectores del {(R)-4-[2-(4-etil-bencil)-3H-benzoimidazol-5-il]-5,5-difluor-4-
10 metil-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-di(carbamato de tert-butilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 57%) en forma de espuma blanca mate. EM (ISP): $m/z = 385,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 56

(4R,5R)-4-[5-(3,5-difluor-bencilamino)-2-fluor-fenil]-5-fluor-4-metil-5,6-
15 dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 2, por aminación reductora de la (4R,5R)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio A8.2) con el 3,5-difluorbenzaldehído se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 46%) en forma de espuma blanca. EM
20 (ISP): $m/z = 368,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 57

(R)-4-[5-((RS)-2,2-difluor-ciclopropilmetoxi)-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

a) {(R)-4-[5-((RS)-2,2-difluor-ciclopropilmetoxi)-fenil]-5,5-difluor-4-metil-
25 5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-di(carbamato de tert-butilo)

De modo similar al descrito en el ejemplo 34 a), por alquilación a 60°C del [(R)-5,5-difluor-4-(3-hidroxi-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-

di(carbamato de tert-butilo) (compuesto intermedio G3.1) con el 1-bromometil-2,2-difluor-ciclopropano se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 71%) en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 533,3 [M+H]^+$.

b) (R)-4-[5-((RS)-2,2-difluor-ciclopropilmetoxi)-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina

De modo similar al descrito en el ejemplo 34 b) por eliminación de los grupos protectores del {(R)-4-[5-((RS)-2,2-difluor-ciclopropilmetoxi)-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-di(carbamato de tert-butilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 79%) en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 333,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 58

(R)-5,5-difluor-4-metil-4-[3-(3,3,3-trifluor-propoxi)-fenil]-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

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

Se trata por goteo a temperatura ambiente durante un período de 2 minutos una solución del [(R)-5,5-difluor-4-(3-hidroxi-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-di(carbamato de tert-butilo) (compuesto intermedio G3.1) (40 mg, 90,4 μ moles), el 3,3,3-trifluorpropan-1-ol (20,6 mg, 181 μ moles) y la trifenilfosfina (48,9 mg, 181 μ moles) en tetrahidrofurano (1,2 ml) con una solución del azodicarboxilato de dietilo (al 40% en tolueno; 86,6 mg, 91,1 μ l, 199 μ moles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. Para la separación se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo resultante por CCF preparativa a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 4:1 de heptano y acetato de etilo. Se obtiene el {(R)-5,5-difluor-4-metil-4-[3-(3,3,3-trifluor-propoxi)-fenil]-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-di(carbamato de tert-butilo) (8,3 mg,

rendimiento = 17%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 539,4 [M+H]^+$.

b) (R)-5,5-difluor-4-metil-4-[3-(3,3,3-trifluor-propoxi)-fenil]-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

5 De modo similar al descrito en el ejemplo 34 b), por eliminación de los grupos protectores del {(R)-5,5-difluor-4-metil-4-[3-(3,3,3-trifluor-propoxi)-fenil]-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-di(carbamato de tert-butilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 70%) en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 339,2 [M+H]^+$.

10 Ejemplo 59

(R)-4-(3-ciclopropilmetoxi-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

a) [(R)-4-(3-ciclopropilmetoxi-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-di(carbamato de tert-butilo)

15 De modo similar al descrito en el ejemplo 34 a), por alquilación a 60°C del [(R)-5,5-difluor-4-(3-hidroxi-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-di(carbamato de tert-butilo) (compuesto intermedio G3.1) con el (bromometil)-ciclopropano se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 51%) en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 497,3 [M+H]^+$.

20 b) (R)-4-(3-ciclopropilmetoxi-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

De modo similar al descrito en el ejemplo 34 b), por eliminación de los grupos protectores del [(R)-4-(3-ciclo-propilmetoxi-fenil)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-2-il]-di(carbamato de tert-butilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 26%) en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 297,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 60

3-[4-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-pirazol-1-il]-benzonitrilo

Se calienta en un horno de microondas a 160°C durante 30 minutos una mezcla de la (R)-4-(1-(3-bromofenil)-1H-pirazol-4-il)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (20 mg, 53,9 µmoles) (compuesto intermedio K7.1), el cianuro de cinc (3,8 mg, 32,3 µmoles), el tetrakis(trifenil-fosfina)-paladio(0) (6,23 mg, 5,39 µmoles) y la N,N-dimetil-formamida (0,5 ml). A continuación se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida y se purifica por HPLC preparativa. Se obtiene el 3-[4-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-pirazol-1-il]-benzonitrilo (rendimiento = 79%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ISP): m/z = 318,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 61

(R)-4-[1-(3-etinil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

a) (R)-5,5-difluor-4-metil-4-[1-(3-trimetilsilanil-etinil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

Se trata sucesivamente una solución de la (R)-4-(1-(3-bromofenil)-1H-pirazol-4-il)-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (227 mg, 612 µmoles) (compuesto intermedio K7.1) en tetrahidrofurano (5 ml) con el etiniltrimetilsilano (120 mg, 169 µl, 1,22 mmoles), la trifenilfosfina (4,81 mg, 18,3 µmoles) y la trietilamina (186 mg, 256 µl, 1,83 mmoles). Se desgasifica la mezcla haciendo burbujear argón a través de la solución y se le añaden el yoduro de cobre (I) (1,16 mg, 6,12 µmoles) y el cloruro de bis(tri-fenilfosfina)paladio (II) (21,5 mg, 30,6 µmoles). En un tubo sellado se agita la mezcla reaccionante a 70°C. Con el fin de completar la reacción se añaden de nuevo el etiniltrimetilsilano (120 mg, 169 µl, 1,22 mmoles) y el cloruro de bis(tri-fenilfosfina)paladio (II) (21,5 mg, 30,6 µmoles) y se continúa la agitación a 70°C durante 20 horas. A continuación se concentra la

mezcla reaccionante y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 0:100. Se obtiene la (R)-5,5-difluor-4-metil-4-[1-(3-tri-metilsilaniletinil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (105 mg, rendimiento = 44%)

5 en forma de material amorfo marrón. EM (ISP): $m/z = 389,3 [M+H]^+$.

b) (R)-4-[1-(3-etinil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

Se trata a temperatura ambiente una solución de la (R)-5,5-difluor-4-metil-4-(1-(3-((trimetilsilil)etinil)fenil)-1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina
10 (68,6 mg, 177 μ moles) en metanol (2 ml) con metóxido sódico (5,4 M en metanol; 1 μ l, 5,4 μ moles). Pasados 90 minutos se añade una pequeña cantidad de hielo seco para neutralizar la mezcla reaccionante. Después de la concentración a presión reducida se disuelve el residuo resultante en una mezcla de agua y diclorometano. Se extrae la fase acuosa con diclorometano, a continuación se reúnen
15 las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 0:100. Se obtiene la (R)-4-[1-(3-etinil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (29 mg, rendimiento = 52%) en forma de sólido ligeramente
20 amarillo. EM (ISP): $m/z = 317,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 62

(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

a) {(R)-4-[(1S,2S)-rel-2-(3-cloro-quinolin-8-il-carbamoyl)-ciclopropil]-5,5-
25 difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-carbamato de tert-butilo

Se trata sucesivamente una solución del ácido (1S,2S)-rel-2-((R)-2-tert-butoxicarbonilamino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-

ciclopropano-carboxílico (38 mg, 114 μ moles) (compuesto intermedio J8.1) en la N,N-dimetilformamida (398 μ l) con el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (64,8 mg, 170 μ moles) y la N,N-diisopropiletilamina (60,0 mg, 79,4 μ l, 455 μ moles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añade la 3-cloro-quinolin-8-ilamina (CAS 139399-66-9) (24,4 mg, 136 μ moles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Para la separación se elimina el disolvente a presión reducida. Se recoge el residuo en acetato de etilo y se lava una vez con agua y una vez con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se extrae de nuevo la fase acuosa una vez con acetato de etilo, se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el material en bruto de color por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de heptano/acetato de etilo de 100:0 a 80:20. Se lleva a cabo una purificación adicional por cromatografía de capa fina preparativa empleando como eluyente una mezcla 1:1 de heptano y acetato de etilo. Se obtiene el {(R)-4-[(1S,2S)-rel-2-(3-cloro-quinolin-8-il-carbamoyl)-ciclopropil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-carbamato de tert-butilo (4,7 mg, rendimiento = 8,4%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): m/z = 495,2 $[M+H]^+$.

b) (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

Se enfría a 0°C una solución del {(R)-4-[(1S,2S)-rel-2-(3-cloro-quinolin-8-il-carbamoyl)-ciclopropil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-carbamato de tert-butilo (4,7 mg, 9,5 μ moles) (compuesto intermedio J8.2) en diclorometano (47 μ l). Se añade el ácido trifluoracético (11,0 mg, 7,4 μ l, 95,0 μ moles) y se deja calentar la solución a temperatura ambiente. Pasadas 7 horas se añade de nuevo el ácido trifluoracético (33,1 mg, 22,3 μ l, 285 μ moles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante otra hora. A continuación se elimina el

disolvente a presión reducida. Se disuelve el residuo en agua, se basifica la fase acuosa con una solución de carbonato sódico (2 M) y se extrae 3 veces con diclorometano. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se obtiene la (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)-ciclopropano-carboxílico (3,7 mg, 99%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ISP): $m/z = 395,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 63

(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)-ciclopropanocarboxílico

10 a) {(R)-4-[(1R,2R)-2-(3-cloro-quinolin-8-ilcarbamoil)-ciclopropil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-carbamato de tert-butilo

De modo similar al descrito en el ejemplo 62, 1a), por reacción de condensación del ácido (1R,2R)-2-((R)-2-tert-butoxicarbonilamino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-ciclopropano-carboxílico (compuesto intermedio J8.2) con la 3-cloro-quinolin-8-ilamina se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 36%) en forma de sólido amarillo. EM (ISP): $m/z = 495,2 [M+H]^+$.

b) (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)-ciclopropanocarboxílico

De modo similar al descrito en el ejemplo 62, 1b), por desprotección del {(R)-4-[(1R,2R)-2-(3-cloro-quinolin-8-il-carbamoil)-ciclopropil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-carbamato de tert-butilo con ácido trifluoracético se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 61%) en forma de sólido amarillo. EM (ISP): $m/z = 395,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 64

25 (3-cloro-quinolin-8-il)-amida del ácido (1S,2S)-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-ciclopropanocarboxílico

a) {(R)-4-[(1S,2S)-2-(3-cloro-quinolin-8-ilcarbamoyl)-ciclopropil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-carbamato de tert-butilo

De modo similar al descrito en el ejemplo 62, 1a), por reacción de condensación del ácido (1S,2S)-2-((R)-2-tert-butoxicarbonilamino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-ciclopropano-carboxílico (compuesto intermedio J8.3) con 3-cloro-quinolin-8-ilamina se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 16%) en forma de sólido amarillo. EM (ISP): $m/z = 495,2 [M+H]^+$.

b) (3-cloro-quinolin-8-il)-amida del ácido (1S,2S)-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-ciclopropanocarboxílico

De modo similar al descrito en el ejemplo 62,1b), por desprotección del {(R)-4-[(1S,2S)-2-(3-cloro-quinolin-8-il-carbamoyl)-ciclopropil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-carbamato de tert-butilo con ácido trifluoracético se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 84%) en forma de sólido amarillo. EM (ISP): $m/z = 395,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 65

(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

a) {(R)-4-[(1R,2R)-2-(6-ciano-tieno[3,2-b]piridin-3-il-carbamoyl)-ciclopropil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-carbamato de tert-butilo

De modo similar al descrito en el ejemplo 62, 1a), por reacción de condensación del ácido (1R,2R)-2-((R)-2-tert-butoxicarbonilamino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-ciclopropano-carboxílico (compuesto intermedio J8.2) con el 3-amino-tieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo [CAS 116538-96-6; R. Benoit y col., Synthesis (12), 1124-26, 1987] se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 49%) en forma de sólido amarillo. EM (ISP): $m/z = 492,3 [M+H]^+$.

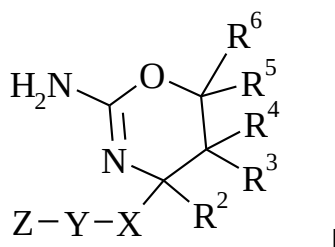
b) (6-ciano-tieno[3,2-b]piridin-3-il)-amida del ácido (1R,2R)-2-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-ciclopropanocarboxílico

De modo similar al descrito en el ejemplo 62,1b), por la desprotección del {(R)-4-[(1R,2R)-2-(6-ciano-tieno[3,2-b]-piridin-3-ilcarbamoil)-ciclopropil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il}-carbamato de tert-butilo con ácido trifluoracético se obtiene el compuesto epigrafiado (rendimiento = 59%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): $m/z = 392,2 [M+H]^+$.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de la fórmula I:



en la que:

X se elige entre el grupo formado por:

- i) arilo,
- 10 ii) arilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^1 ,
- iii) heteroarilo,
- iv) heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^1 y halogeno-arilo,
- v) cicloalquilo C_{3-6} , y
- 15 vi) cicloalquilo C_{3-6} sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^1 ;

Y se elige entre el grupo formado por:

- i) $-C=O-NH-$,
- ii) $-CH_2-$,
- 20 iii) $-NH-$
- iv) $-NH-CHR^7-$,
- v) $-O-CH_2-$ y
- vi) está ausente;

Z se elige entre el grupo formado por:

- i) arilo,
 - ii) arilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^8 ,
 - iii) heteroarilo y
 - 5 iv) heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^8 ,
 - v) cicloalquilo C_{3-6} ,
 - vi) cicloalquilo C_{3-6} sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^8 ,
 - vii) heterociclilo,
 - 10 viii) heterociclilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^8 ,
 - ix) alquinilo C_{2-6} ;
 - 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:

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

R^2 se elige entre el grupo formado por:

- i) hidrógeno,
- 20 ii) alquilo C_{1-6} y
- iii) halogeno-alquilo C_{1-3} ,

R^3 se elige entre el grupo formado por:

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

R^4 se elige entre el grupo formado por:

- i) hidrógeno,

ii) halógeno y

iii) alquilo C_{1-6} y

R^5 se elige entre el grupo formado por:

i) hidrógeno y

5 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:

10 i) hidrógeno y

ii) alquilo C_{1-6} ,

R^8 se elige entre el grupo formado por:

i) halógeno,

ii) ciano,

15 iii) alquilo C_{1-6} ,

iv) halogeno-alquilo C_{1-6} ,

v) alcoxi C_{1-6} ,

vi) halogeno-alcoxi C_{1-6} ,

vii) arilo,

20 viii) halogeno-arilo y

ix) cicloalquilo C_{3-6} ; y

R^9 se elige entre el grupo formado por:

i) halógeno,

ii) ciano,

25 iii) alcoxi C_{1-6} y

iv) halogeno-alcoxi C_{1-6} ,

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1,

en el que:

X se elige entre el grupo formado por:

- i) arilo,
- 5 ii) arilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^1 ,
- iii) heteroarilo y
- iv) heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre R^1 ,

Y se elige entre el grupo formado por:

- i) $-(C=O)-NH-$,
- 10 ii) $-CH_2-$,
- iii) $-NH-$
- iv) $-NH-CHR^7-$,
- v) $-O-CH_2-$ y
- vi) está ausente;

15 Z se elige entre el grupo formado por:

- 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 ,
- 20 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
- 25 y
- ix) alquinilo C_{2-6} ;

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:

5 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,

10 ii) halógeno y

iii) alquilo C_{1-6} ,

R^4 se elige entre el grupo formado por:

i) hidrógeno,

ii) halógeno y

15 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:

20 i) hidrógeno y

ii) alquilo C_{1-6} ,

R^7 se elige entre el grupo formado por:

i) hidrógeno y

ii) alquilo C_{1-6} y

25 R^8 se elige entre el grupo formado por:

i) halógeno,

ii) ciano,

- iii) alquilo C₁₋₆,
 - iv) halogeno-alquilo C₁₋₆,
 - v) alcoxi C₁₋₆,
 - vi) halogeno-alcoxi C₁₋₆,
 - 5 vii) arilo,
 - viii) halogeno-arilo y
 - ix) cicloalquilo C₃₋₆;
- o sus sales farmacéuticamente aceptables.
3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el
- 10 que R² es alquilo C₁₋₆.
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el
- que R² es metilo.
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el
- que R³ es halógeno.
- 15 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el
- que R³ es F.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el
- que R⁴ es H, metilo o F.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el
- 20 que R⁵ es H.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el
- que R⁶ es H.
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el
- que X es arilo sustituido por halógeno.
- 25 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el
- que X es fenilo sustituido por F.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que Y es $\text{-NHCH}_2\text{-}$, -NH- o está ausente.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que Z es heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente
5 entre R^8 o cicloalquilo C_{3-6} .

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R^8 se elige entre el grupo formado por:

- i) halógeno,
- ii) ciano,
- 10 iii) alquilo C_{1-6} y
- iv) halogeno-alquilo C_{1-6} .

15. 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-
15 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-
[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,
- 20 (4R,5R)-5-fluor-4-{2-fluor-5-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-
[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-
25 [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)-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-[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,
- (4R,5R)-5-fluor-4-{2-fluor-5-[1-(2-metil-5-trifluormetil-oxazol-4-il)-etilamino]-fenil}-
- 10 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-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 15 (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-ilamina,
- 4-[5-(5-cloro-piridin-3-il)-2-fluor-fenil]-4-difluormetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-4-[5-(5-cloro-piridin-3-il)-2-fluor-fenil]-4-difluor-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-
- 20 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,
- 25 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,
- (R)-4-(5-ciclopentilamino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 5 (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'-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-
- 10 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,
- 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 [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-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]-
- 20 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,
- 3-[4-((R)-2-amino-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
- 25 (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-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,
- 5 (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,
- (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-
- 10 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-[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,
- 15 (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,
- (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-
- 20 [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,
- (R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(oxetan-3-ilamino)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 25 (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-(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,
- 5 (R)-5,5-difluor-4-metil-4-[3-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-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-[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-
- 10 [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-(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-(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-
- 20 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,
- (R)-4-[2-(4-etil-bencil)-3H-benzoimidazol-5-il]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 25 (R)-4-[5-((RS)-2,2-difluor-ciclopropilmetoxi)-fenil]-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,

- (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 16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, 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-
- 20 4H-[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-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 5 (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,
- (4R,5R)-5-fluor-4-{2-fluor-5-[(tiofen-3-ilmetil)-amino]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 10 (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,
- 15 (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,
- (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,
- 20 (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,
- 25 (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,

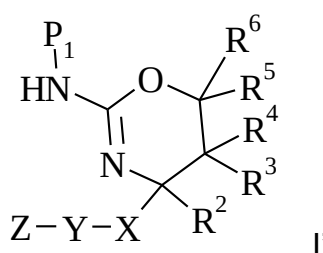
- (R)-4-[5-(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1λ6-benzo[b]tiofen-3-il-amino)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-4-[5-(2-cloro-fenilamino)-2-fluor-fenil]-5,5-difluor-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 5 (R)-4-[5-(5-cloro-piridin-3-il)-2,4-difluor-fenil]-5,5-di-fluor-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- (R)-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-[5-(6-cloro-benzooxazol-2-il)-2,4-difluor-fenil]-5,5-difluor-4-metil-5,6-dihidro-10 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)-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,
- 15 (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-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-20 [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,
- 25 (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-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina,
- (R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(oxetan-3-ilamino)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 5 (R)-5,5-difluor-4-[2-fluor-5-(tetrahidro-furan-3-ilamino)-fenil]-4-metil-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,
- (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,
- 10 (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)-5,5-difluor-4-{2-fluor-5-[(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-amino]-fenil}-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 15 (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,
- (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-il-amina,
- 20 (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-metil-4-[3-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina,
- 25 (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-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,
- 5 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]-
- 10 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,
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, 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,
- 20 (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-
- 25 cloro-6,7-dihidro-5H-[1]-piridin-7-il)-amina,
- 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.

18. Un proceso de obtención un compuesto de la fórmula I definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I' para formar un compuesto de la fórmula I



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 15 y P1 es un grupo protector de amino.

19. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, cuando se obtiene por el proceso descrito en la reivindicación 18.

20. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

21. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1-17 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/o oligómeros de β-amiloides y/o placas de β-amiloides y otros depósitos o la enfermedad de Alzheimer.

22. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1-17 para el uso de sustancia terapéuticamente activa destinada al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes o de la diabetes de tipo 2.

23. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1-17 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 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 1-17 y un vehículo (excipiente) farmacéuticamente aceptable y/o una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.

25. Uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 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 1-17 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes.

27. Uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 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
5 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.

28. Un método para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer, dicho método consiste en administrar un compuesto
10 de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 a un ser humano o a un animal.

29. Un método para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes o de la diabetes de tipo 2, dicho método consiste en administrar un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 a un
15 ser humano o a un animal.

30. 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 la apoplejía, la
20 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
25 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 1-17 a un ser humano o a un animal.

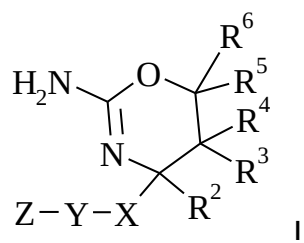
31. La invención tal como se ha descrito.

		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 265/08	
(22) Fecha de solicitud: 31-10-13		(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Y SIENA BIOTECH S.P.A	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 11166208.6	(32) Fecha 16-05-11	(33) País EP
		(72) Inventor(es): HILPERT, Hans; NARQUIZIAN, Robert; PINARD, Emmanuel; POLARA, Alessandra; ROGERS-EVANS, Mark; WOLTERING, Thomas y WOSTL, Wolfgang.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 16-12-13		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 22-11-12
	Fecha de presentación de la solicitud: 11-05-12		No. publicación: WO 2012/156284 A1
	No. de solicitud: PCT/EP2012/058707		
(54) Titulo:		“1,3-OXAZINAS COMO INHIBIDORES DE BACE1 Y/O BACE2”	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula I:



que tienen actividad inhibidora de la BACE1 y/o de la BACE2, su obtención, composiciones farmacéuticas que los 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 y de la diabetes de tipo 2.

Sector: Industria farmacéutica; compuestos derivados de 5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilaminas, como inhibidores de la BACE1 y/o de la BACE2, procesos para su obtención y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

16. 3. 2013 *he*

International application No.
PCT/EP2012/058707

International filing date (day/month/year)
11.05.2012

Priority date (day/month/year)
16.05.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D265/08 C07D413/10 C07D413/12 A61K31/5355 A61K31/535 A61P25/28

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



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

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Cortés, José

Telephone No. +49 89 2399-0



Box No. I Basis of the opinion

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

Box No. II Priority

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

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2012/058707

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>1-31</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-31</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-31</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

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

and /or

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

see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

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 II

Priority

The validity of the claimed priority date was checked and seems to be valid for the relevant parts of the application.

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents have been cited in the International Search Report:

- D1 WO 2011/020806 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; SIENA BIOTECH SPA [IT]) 24 February 2011 (2011-02-24)
- D2 WO 2011/070029 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 16 June 2011 (2011-06-16), P-document
- D3 WO 2011/071135 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 16 June 2011 (2011-06-16), P-document
- D4 WO 2011/069934 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; SIENA BIOTECH SPA [IT]) 16 June 2011 (2011-06-16), P-document
- D5 WO 2011/058763 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 19 May 2011 (2011-05-19), P-document

Novelty (Article 33(2) PCT)

The present compounds differ from the compounds in D1 in the 1,3-oxazine generic structure.

The claimed matter is novel.

Inventive Step (Article 33(3) PCT)

D1 discloses BACE1 and BACE2 inhibitors for the treatment of e.g. Alzheimer's disease and type 2 diabetes.

D1 could be regarded as the closest prior art.

The present compounds differ from the compounds in D1 in the 1,3-oxazine generic structure.

The problem of the invention was the provision of new BACE1 and/or BACE2 inhibitors for the treatment of e.g. Alzheimer's disease and type 2 diabetes.

This problem has been solved with the claimed compounds.

The description discloses exemplary compounds as well as pharmacological data which make credible that the problem has been solved essentially over the whole of the claimed scope.

D1 does not disclose or suggest any 1,3-oxazine derivatives.

The claimed scope corresponds to the contribution to the prior art.

The claimed matter is based on an inventive step.

Industrial Applicability (Article 33(4) PCT)

Claims 28 to 30 relate 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 be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

With entry into the regional phase before the EPO claims 28 to 30 should be reformulated into an allowable form or deleted.

Re Item VI

Certain documents cited

The P-documents D2 to D5 disclose compounds within the claimed scope.

D2 to D5 could become relevant for the assessment of novelty in the regional phase.

Re Item VII

Certain defects in the international application

Description

The relevant prior art D1 to D5 has not been cited in the description.

Some parts of the description refer to methods of medical treatment.

The description contains irrelevant expressions, like e.g.:

- "The following examples illustrate the present invention without limiting it, but serve merely as representative thereof."
- "The following examples are provided for illustration of the invention. They should not be considered as limiting the scope of the invention, but merely as being representative thereof."

With entry into the regional phase before the EPO:

- When filing amended claims the description has to be brought in line with the amended claim set at the same time.
- If some examples are then not encompassed any more, they must be deleted or identified as reference compounds.
- Those parts of the application which then do not refer any more to the claimed invention must be deleted.
- The relevant prior art cited in the search reports and in EPO's communications must be cited in the description.
- Those parts of the application referring to methods of medical treatment excluded from patentability must be reformulated into an allowable form or deleted.
- Those parts of the application containing irrelevant or unnecessary expressions must be deleted.
- A hand-amended version wherein the amendments are visible as well as a readable, re-typed version as the print version must be filed at the same time, in order to avoid print errors.
- The basis for the amendments in the application as originally filed must be indicated.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Lack of Clarity and Conciseness (Article 6 PCT)

Claim 31 is unclear and superfluous.

With entry into the regional phase before the EPO claim 31 should be deleted.

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

Pana 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 creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a 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.

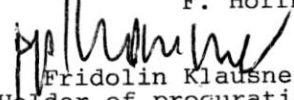
Dado y firmado

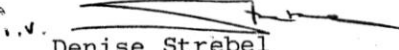
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial 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. Prot.

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

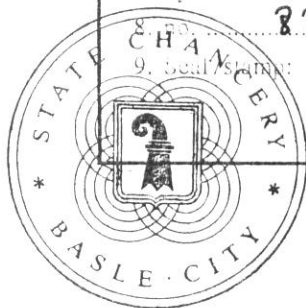
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

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

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

[Signature]



Repertorio No. 58604

AUTENTICACION DE FIRMA

REPUBLICA ITALIANA

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

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

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

Canc 26475

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 creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a 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

NOTARIZATION AND APOSTILLING

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.

NOTA RY 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

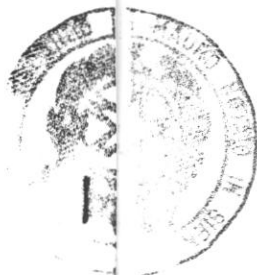
de
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes de
domiciliada en la ciudad de
, legalmente constituida para un
período de duración que aún no ha terminado, que
ejerce su objeto social; conforme a las leyes de

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.

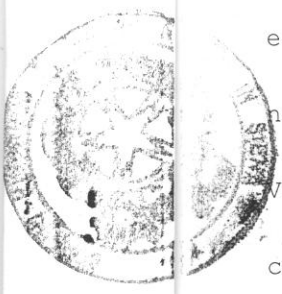
N. 58604 Repertorio

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 188/2012
Reg. Apostille.



IL SOST. PROCURATORE DELLA REPUBBLICA
Dr. ALDO NATALINI



(51) International Patent Classification:

C07D 265/08 (2006.01) A61K 31/5355 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01) A61K 31/535 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/058707

(22) International Filing Date:

11 May 2012 (11.05.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11166208.6 16 May 2011 (16.05.2011) EP

(71) Applicants (for all designated States except US):

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH). SIENA BIOTECH S.P.A [IT/IT]; Strada del Petriccio e Belriguardo 35, I-53100 Siena (IT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HILPERT, Hans [CH/CH]; Gustav Bay-Strasse 34, CH-4142 Muenchenstein (CH). NARQUIZIAN, Robert [FR/FR]; 37 rue de Wahlbach, F-68130 Zaessingue (FR). PINARD, Emmanuel [FR/FR]; 7, rue de Pujo, F-68480 Linsdorf (FR). POLARA, Alessandra [IT/CH]; Sattelgasse 2, CH-4051 Basel (CH). ROGERS-EVANS, Mark [GB/CH]; Rosenweg 6, CH-4103 Bottmingen (CH). WOLTERING, Thomas [DE/DE]; Jaegerhaeusleweg 57, 79104 Freiburg

(DE). WOSTL, Wolfgang [DE/DE]; Im Strick 2, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE).

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

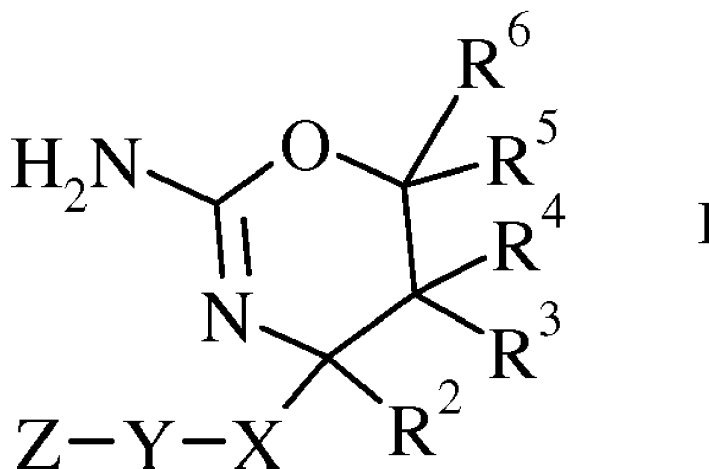
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, 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).

Published:

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

(54) Title: 1,3-OXAZINES AS BACE1 AND/OR BACE2 INHIBITORS



(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula I having BACE1 and/or BACE2 inhibitory activity, their manufacture, pharmaceutical compositions containing them and their use as therapeutically active substances. The active compounds of the present invention are useful in the therapeutic and/or prophylactic treatment of e.g. Alzheimer's disease and type 2 diabetes.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 27315 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2012/058707	International filing date (<i>day/month/year</i>) 11/05/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 16/05/2011
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/EP2012/058707

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D265/08 C07D413/10 C07D413/12 A61K31/5355 A61K31/535
A61P25/28

ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/020806 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; SIENA BIOTECH SPA [IT]) 24 February 2011 (2011-02-24) claims 1, 30 and 31	1-31
X,P	WO 2011/070029 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 16 June 2011 (2011-06-16) examples 1-35, 45, 59 and 60-64 page 72 - page 73; table 1 claims 1, 33 ----- -/--	1-31



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

13 June 2012

Date of mailing of the international search report

21/06/2012

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

Cortés, José

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/058707

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2011/071135 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 16 June 2011 (2011-06-16) abstract page 141 - page 142; tables 1-1 to 1-2; compounds I-6 to I-11 page 146 - page 147; tables 1-6 to 1-7; compounds I-52 to I-54 and I-56 to I-63 page 148 - page 149 claims 1, 12 -----	1-31
X,P	WO 2011/069934 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; SIENA BIOTECH SPA [IT]) 16 June 2011 (2011-06-16) page 42 - page 56; examples 1-35, 37-39, 41-45, 47-71, 73-75 and 77-79; table 1 claims 1, 27 and 28 -----	1-31
X,P	WO 2011/058763 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 19 May 2011 (2011-05-19) abstract page 93; tables 1-1; compounds I-3 and I-6 page 103, paragraph [0277]; table 3 claims 1, 13 and 14 -----	1-31

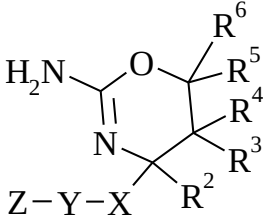
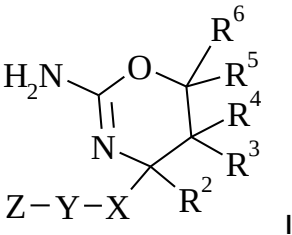
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/058707

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011020806 A1	24-02-2011	AR 077935 A1 AU 2010285005 A1 CA 2768341 A1 EP 2467368 A1 TW 201111373 A US 2011046122 A1 WO 2011020806 A1	05-10-2011 09-02-2012 24-02-2011 27-06-2012 01-04-2011 24-02-2011 24-02-2011
WO 2011070029 A1	16-06-2011	AR 079334 A1 TW 201125863 A US 2011144098 A1 WO 2011070029 A1	18-01-2012 01-08-2011 16-06-2011 16-06-2011
WO 2011071135 A1	16-06-2011	TW 201127833 A WO 2011071135 A1	16-08-2011 16-06-2011
WO 2011069934 A1	16-06-2011	AR 079327 A1 TW 201124408 A US 2011144097 A1 WO 2011069934 A1	18-01-2012 16-07-2011 16-06-2011 16-06-2011
WO 2011058763 A1	19-05-2011	NONE	

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____			
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 31-10-13		 I	
(51) Clasificación Internacional: C07D 265/08			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Y SIENA BIOTECH S.P.A			
(72) Inventor(es): HILPERT, Hans; NARQUIZIAN, Robert; PINARD, Emmanuel; POLARA, Alessandra; ROGERS-EVANS, Mark; WOLTERING, Thomas y WOSTL, Wolfgang.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País			
11166208.6 16-05-11 EP			
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 16-12-13		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT			Fecha: 22-11-12
Fecha de presentación de la solicitud: 11-05-12			No. Publicación: WO 2012/156284 A1
No. de solicitud: PCT/EP2012/058707			
(54) Título: 1,3-OXAZINAS COMO INHIBIDORES DE BACE1 Y/O BACE2.			
(57) Resumen - Reivindicación(es):			
Resumen.- La presente invención proporciona compuestos de la fórmula I:  I			
que tienen actividad inhibidora de la BACE1 y/o de la BACE2, su obtención, composiciones farmacéuticas que los 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 y de la diabetes de tipo 2.			
Sector: Industria farmacéutica; compuestos derivados de 5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilaminas, como inhibidores de la BACE1 y/o de la BACE2, procesos para su obtención y composiciones farmacéuticas que los comprenden.			

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____			
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 31-10-13			
(51) Clasificación Internacional: C07D 265/08			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Y SIENA BIOTECH S.P.A			
(72) Inventor(es): HILPERT, Hans; NARQUIZIAN, Robert; PINARD, Emmanuel; POLARA, Alessandra; ROGERS-EVANS, Mark; WOLTERING, Thomas y WOSTL, Wolfgang.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País			
11166208.6 16-05-11 EP			
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 16-12-13		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 22-11-12
Fecha de presentación de la solicitud: 11-05-12			No. publicación: WO 2012/156284 A1
No. de solicitud: PCT/EP2012/058707			
(54) Título: 1,3-OXAZINAS COMO INHIBIDORES DE BACE1 Y/O BACE2.			