



No. 13-273106- -00000-0000

Fecha: 2013-11-20 16:37:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **“HALOGENOALQUIL-1,3-OXAZINAS COMO**
INHIBIDORES DE LA BACE1 Y/O BACE2”.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 413/12**

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

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

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

22. BOGOTÁ, D.C. **20 NOV 2013**

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-273106- -00000-0000 Fecha: 2013-11-20 16:37:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 7
---	--

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/EP2012/060457	Fecha 04/06/12
Publicación Internacional No.		WO 2012/168164 A1	Fecha 13/12/12
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:		
"HALOGENOALQUIL-1,3-OXAZINAS COMO INHIBIDORES DE LA BACE1 Y/O BACE2"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 413/12			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
4. 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. WOLTERING		Thomas	Alemania
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Alemania		Freiburg	1. Jaegerhausleweg 57, 79104 Freiburg, Alemania.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P.53.215
DIRECCIÓN		Calle 72 No 5-83 Piso 5to	
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	11169007.9	11/06/07
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.	
			☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de Internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-117408	Fecha 18-11-13	
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: 61		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 28		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☒ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

• VER ANEXO CD

TRADUCCION OFICIAL No. 2013-11-15-654
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Caso 27483

Traspaso

Fotocopia fiel

Yo/Nosotros, el suscrito

Thomas Woltering, químico, ciudadano alemán

Jaegerrhaeusleweg 57

D-79104 Freiburg, Alemania

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

Halógeno-alkuil-1,3-Oxazinas como inhibidores de la Bace 1 y/o Bace 2

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

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
27483 EP	07.06.2011	11169007.9

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)

Siena Biotech S.p.A.
Strada del Petriccio e Belriguardo 35
I-53100 Siena (Italia)

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

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

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

Se requiere notariación

Firmado en Basilea, Suiza, el 29 de junio de 2011

(firma: ilegible) Thomas Woltering

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de la persona anteriormente nombrada

Thomas Woltering, químico

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

Basilea, Suiza, 6 de julio de 2011

No. 9300

Sello Notarial

Cancillería de Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea

(firma: ilegible)

Hanna Lauener

74

APOSTILLA

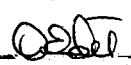
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

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 11.10.2013 |
| 7. por la Oficina de Legalizaciones del Cantón de la Ciudad de Basilea | |
| 8. No. 15967 | Impuesto CHF 20.00 |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma: (ilegible) |
| Legalizaciones | Hanna Lauener |
| Cantón de la Ciudad de Basilea | |

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 15 de noviembre 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.


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Aceptamos este traspaso
Basilea, Suiza, este día 12 de julio de 2011

F. Hoffmann-La Roche AG

(firma: Ilegible)	(firma: Ilegible)
Antonio Natoli	Denise Strebel
Titular del poder	Mandatario

Aceptamos este traspaso
Siena, Italia, este día 26 de julio de 2011

Siena Biotech S.p.A.

(firma: Ilegible)

Fotocopia fiel:

Basilea (Suiza), este día 17 (diecisiete) de octubre de 2013 (dos mil trece).

Oblea notarial

BV 916/2013

(firma: Ilegible)

Assignment

I/WE, the undersigned

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

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

Halogen-alkyl-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>
27483 EP	07.06.2011	11169007.9

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)

Siena Biotech S.p.A.
Strada del Petriccio e Belriguardo 35
I-53100 Siena (Italy)

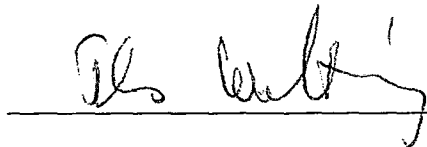
The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

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

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

Notarization required

Signed at Basel, Switzerland on June 29, 2011

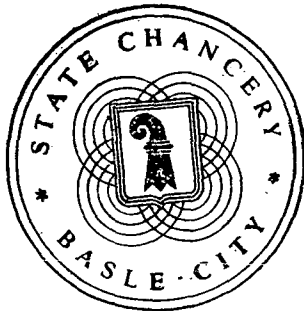


Thomas Woltering

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Thomas Woltering, chemist



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

Basle, Switzerland

6. Juli 2011

No. 9300

State Chancery of the
Canton of Basle-City

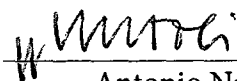

Hanna Lauener

We accept this assignment

Basle, Switzerland, this

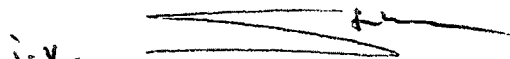
12th day of July 2011

F. Hoffmann-La Roche AG



Antonio Natoli

Holder of procuration



Denise Strebel

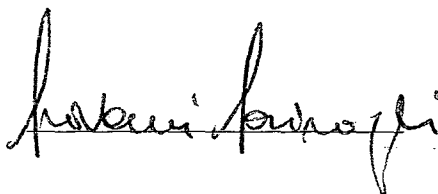
Mandatory

We accept this assignment

Siena, Italy, this

26th day of July 2011

Siena Biotech S.p.A.



For true photocopy:

B a s e l (Switzerland), this 17th (seventeenth) day of October 2013 (two thousand and thirteen).

BV 916/2013

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

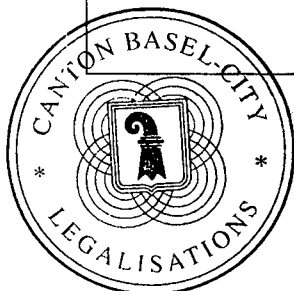
1. Country **Swiss Confederation, Canton of Basel-City**
Land **Schweizerische Eidgenossenschaft, Kanton Basel-Stadt**

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 **21.10.2013**
7. by the **Legalisation Office of the Canton of Basel-City**
durch das **Beglaubigungsbüro des Kantons Basel-Stadt**
8. No. / Nr. **15967** tax / Taxe **CHF 20.00**
9. stamp/seal **10. Signature **Hanna Lauener****
Stempel/Siegel Unterschrift



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 117408

Bogotá D.C., Noviembre 18 de 2013 - 16:49:09

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	590198696	18/11/2013	19.295.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	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. 13-273106- -00000-0000

Fecha: 2013-11-20 16:37:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 787

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

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

, Noviembre 18 de 2013 - 16:49:14

		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: <u>13</u> / <u>11</u> / <u>20</u> AAAA MM DD	
		Recorrido: 3	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-273106-	0	2
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
☒	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 11 ARCHIVOS. 11 EN FORMATO P.D.F, LOS CUALES FUERON PROCESADOS.

Ce.



No. 13-273106- -00000-0000

Fecha: 2013-11-20 16:37:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

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

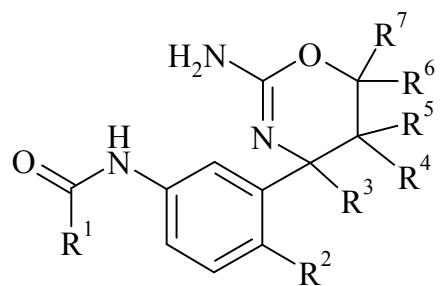
☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

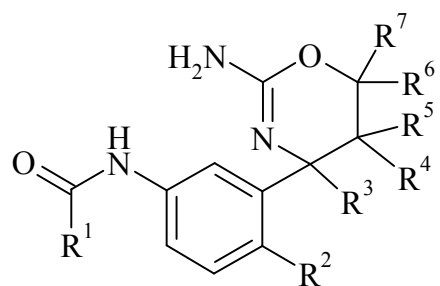
☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

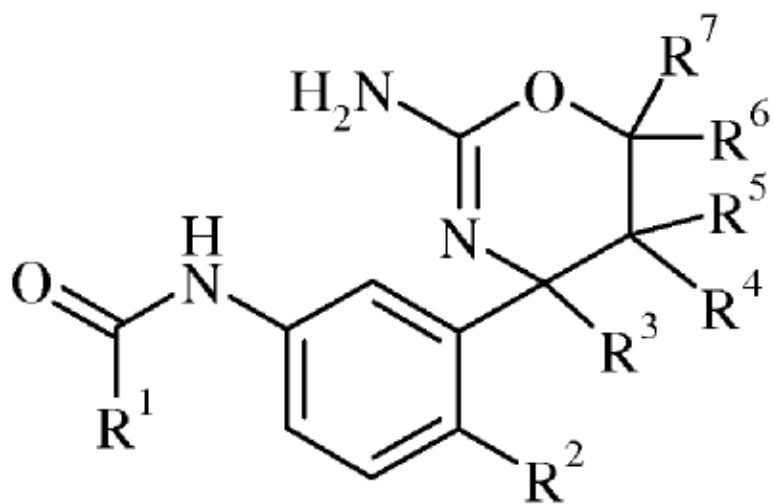
☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



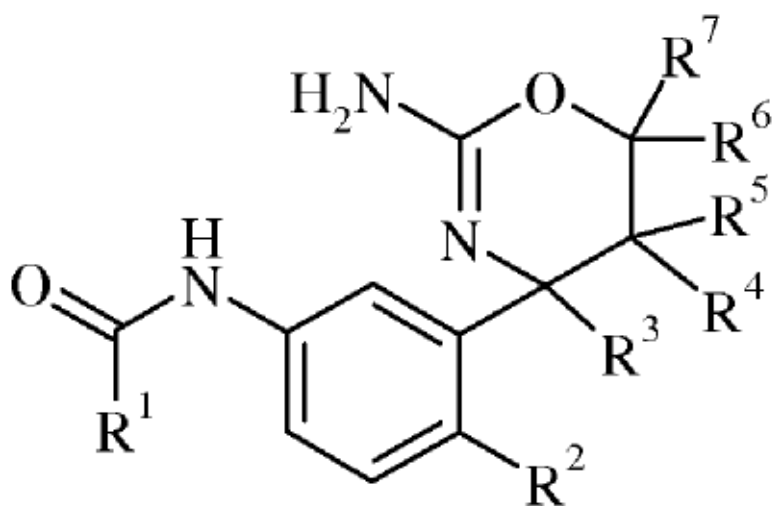
(I)



(I)



(I)

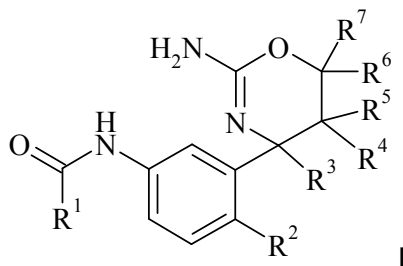


(I)

**HALOGENOALQUIL-1,3-OXAZINAS COMO INHIBIDORES DE LA 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: Química Farmaceutica. Compuestos heterocíclicos para el control o la prevención de enfermedades la enfermedad de Alzheimer y la diabetes de tipo 2.

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

Técnica anterior

La enfermedad de Alzheimer (AD) es un trastorno neurodegenerativo del
5 sistema nervioso central y la principal causa de la demencia progresiva de la po-
blación anciana. Sus síntomas clínicos son el desequilibrio de la memoria, del
conocimiento, de la orientación temporal y local, del juicio y del razonamiento,
pero también los trastornos emocionales severos. Actualmente no se dispone de
tratamientos que puedan prevenir esta enfermedad o su progresión o invertir de
10 forma estable sus síntomas clínicos. La AD se ha convertido en un problema sani-
tario importante de todas las sociedades que tienen esperanzas de vida prolonga-
das 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 (Har-
15 dy 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; Sel-
koe, Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alz-
heimer'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
20 (trisomía 21), que también desarrollan síntomas similares a la AD en las fases
tempranas de la vida. Los embrollos neurofibrilares son aglomerados intracelu-
lares de la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT). Las placas de amiloide
aparecen en el espacio extracelular, sus principales componentes son los pépti-
dos A β . Estos últimos son un grupo de fragmentos proteolíticos derivados de la
25 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 abun-
dantes son las proteínas que tienen longitudes de 695, 751 y 770 aminoácidos.

Pueden surgir de un solo gen por empalme diferencial. Los péptidos A β se derivan del mismo dominio que la APP, pero difieren en sus extremos N y C, las especies principales son las que tienen longitudes de 40 y 42 aminoácidos. Hay varias líneas de evidencia que sugieren con fuerza que los péptidos A β agregados son las moléculas esenciales de la patogénesis de la AD: 1) las placas de amiloide formadas por los péptidos A β son parte invariable de la patología AD; 2) los péptidos A β son tóxicos para las neuronas; 3) en la enfermedad de Alzheimer congénita (FAD), las mutaciones de los genes causantes de la enfermedad (APP, PSN1, PSN2) conducen a niveles más elevados de péptidos A β y a una amiloidosis cerebral temprana; 4) los ratones transgénicos que expresan los genes FAD desarrollan una patología que guarda muchas semejanzas con la enfermedad humana. Los péptidos A β se producen a partir de la APP por la acción sucesiva de 2 enzimas proteolíticas denominadas secretasas β y γ . La secretasa β rompe en primer lugar el dominio extracelular de la APP aproximadamente 28 aminoácidos fuera del dominio trans-membrana (TM) para producir un fragmento C-terminal de la APP que contiene el dominio TM y el citoplasmático (CTF β). El CTF β es el sustrato de la secretasa γ que rompe diversas posiciones adyacentes dentro del TM para producir los péptidos A β y el fragmento citoplasmático. La secretasa γ es un complejo por lo menos de 4 proteínas diferentes, su subunidad catalítica es muy probablemente una proteína presenilina (PSEN1, PSEN2). La secretasa β (BACE1, Asp2, BACE significa la enzima que rompe la APP por el sitio beta) es una aspartil-proteasa anclada en la membrana por un dominio transmembrana (Vassar y col., Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE, Science 286(5440), 735, 22 de octubre de 1999). Se expresa en muchos tejidos del organismo humano, pero su nivel es especialmente elevado en el SNC. La ablación genética del gen BACE1 en ratones ha demostrado claramente que su actividad

es esencial para el procesamiento de la APP, que conduce a la generación de los péptidos A β ; en ausencia del BACE1 no se producen péptidos A β (Luo y col., Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation, Nat. Neurosci. 4(3), 231-2, marzo de 2001; Roberds y col., BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary beta-secretase activity in brain: implications for Alzheimer's disease therapeutics, Hum. Mol. Genet. 10(12), 1317-24, 1 de junio de 2001). Los ratones, que se han sometido a ingeniería genética para expresar el gen APP humano y que forman intensas placas de amiloide y patologías de tipo enfermedad de Alzheimer durante el envejecimiento, no se comportan de esta manera cuando se reduce la actividad de la secretasa β por ablación genética de uno de los alelos del BACE1 (McConlogue y col., Partial reduction of BACE1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP Transgenic Mice, J. Biol. Chem. 282(36), 26326, 7 de septiembre 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. Franzì, 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.

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 $A\beta$ a partir de la APP o de un fragmento de la APP.

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, 29 de
15 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-](http://www.ebi.ac.uk/microarray-as/aer/result?queryFor=PhysicalArray+Design&aAccession=A-MEXP-258)
20 258), la artritis reumatoide (Ungethuem, U. y col., GSE2053), la esclerosis lateral amiotrófica (Koistinen, H. y col., Muscle Nerve 34(4), 444-50, octubre de 2006 y Li, Q.X. y col., Aging Cell. 5(2), 153-65, abril de 2006), la enfermedad de Huntington (Kim, Y.J. y col., Neurobiol Dis. 22(2), 346-56, mayo de 2006. Epub de 19 de enero de 2006 y Hodges, A. y col., Hum. Mol. Genet. 15(6), 965-77, 15 de marzo
25 de 2006. Epub de 8 de febrero de 2006), el mieloma múltiple (Kihara, Y. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106(51), 21807-12, 22 de diciembre de 2009), el melanoma maligno (Talentov, D. y col., Clin. Cancer Res. 11(20), 7234-42, 15 de octu-

bre de 2005), el síndrome de Sjogren (Basset, C. y col., Scand. J. Immunol. 51(3), 307-11, marzo de 2000), el lupus eritematoso (Grewal, P.K. y col., Mol. Cell. Biol. 26(13), 4970-81, julio de 2006), la miofascitis macrofágica, la artritis idiopática juvenil, la artritis granulomatosa, el cáncer de mama (Hedlund, M. y col., Cancer Res. 68(2), 388-94, 15 de enero de 2008 y Kondoh, K. y col., Breast Cancer Res. Treat. 78(1), 37-44, marzo de 2003), las enfermedades gastrointestinales (Hoffmeister, A. y col., JOP 10(5), 501-6, 4 de 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 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 cardiovasculares, 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 producción así como la utilización de los compuestos de la fórmula I para el control o la prevención de enfermedades, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer 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, 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

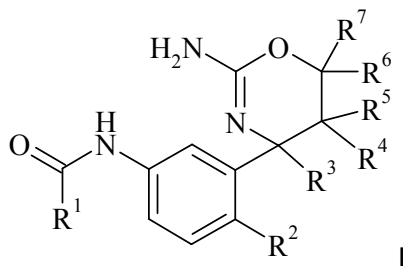
Huntington, la miositis de cuerpos de inclusión (IBM), las reacciones inflamatorias, el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Kostmann, el lupus eritematoso, la miofascitis macrofágica, la artritis juvenil idiopática, la artritis granulomatosa, el melanoma maligno, el mieloma múltiple, la artritis reumatoide, 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 halogenoalquil-[1,3]oxazin-2-ilaminas, que tienen propiedades inhibitoras de la BACE1 y/o de la BACE2, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que las contienen y a su utilización como sustancias terapéuticamente activas.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



15

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-

20

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. Los grupos “alquilo C_{1-6} ” especiales son “alquilo C_{1-3} ”. Son
5 ejemplos 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. Un “halogeno-alquilo C_{1-6} ” específico es el fluor-alquilo C_{1-6} y un “halogeno-
10 alquilo C_{1-3} ” específico es el fluor-alquilo C_{1-3} . Son ejemplos de ello el trifluormetilo, difluormetilo, fluormetilo y similares. Son grupos específicos el difluormetilo ($-CHF_2$) o el fluormetilo ($-CH_2F$).

El término “ciano-alquilo C_{1-6} ”, solo o en combinación con otros grupos, indica un alquilo C_{1-6} aquí definido, que está sustituido por uno o varios ciano, en particular 1 ciano. Un grupo “ciano-alquilo C_{1-6} ” particular es el cianometilo.
15

El término “cicloalquil-alquilo C_{1-6} ”, solo o en combinación con otros grupos, indica un alquilo C_{1-6} aquí definido, que está sustituido por uno o varios grupos cicloalquilo aquí definido, en particular por un cicloalquilo. Un grupo “cicloalquil-alquilo C_{1-6} ” particular es el ciclopentil-metilo.

El término “(alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ”, solo o en combinación con otros grupos, indica un alquilo C_{1-6} aquí definido, que está sustituido por uno o varios grupos alcoxi C_{1-6} aquí definido, en particular por 1 alcoxi C_{1-6} . Un grupo “(alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ” particular es el metoxi-metilo.
20

El término “ciano”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto $N\equiv C-$ (NC-).
25

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 o el F. Un grupo específico es el F.

El término “heteroarilo”, solo o en combinación con otros grupos, indica un
5 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 átomos en el anillo y contienen 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, en particular 1 N, en dicho grupo por lo menos un anillo heterocíclico es aromático. Los ejemplos de “heteroarilo” incluyen al benzofurilo, benzoimidazolilo, 1H-benzoimidazolilo, benzooxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazinilo,
10 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-
15 [1]piridinilo y similares. Un grupo “heteroarilo” especial es el piridinilo.

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

El término “halogeno-alcoxi C₁₋₆”, solo o en combinación con otros grupos, indica un alcoxi C₁₋₆ ya definido previamente, que está sustituido por uno o múltiples halógenos, en particular por flúor. Un “halogeno-alcoxi C₁₋₆” particular es el fluor-alcoxi C₁₋₆. Son ejemplos específicos el difluormetoxi y el trifluormetoxi.
25

El término “halogeno-alcoxi C_{1-6} ”, solo o en combinación con otros grupos, indica un alcoxi C_{1-6} aquí definido, que está sustituido por uno o varios halógenos, en particular por flúor. Son grupos “halogeno-alcoxi C_{1-6} ” particulares el fluor-alcoxi C_{1-6} . son grupos específicos el difluormetoxi y trifluormetoxi.

- 5 El término “cicloalquil-alcoxi C_{1-6} ”, solo o en combinación con otros grupos, indica un alcoxi C_{1-6} aquí definido, que está sustituido por uno o varios grupos cicloalquilo aquí definido, en particular por un cicloalquilo.

- El término “(alquenil C_{2-6})-alcoxi C_{1-6} ”, solo o en combinación con otros grupos, indica un alcoxi C_{1-6} aquí definido, que está sustituido por uno o varios grupos alquenilo C_{2-6} aquí definido, en particular por un alquenilo C_{2-6} .
- 10

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

- El término “cicloalquilo”, solo o en combinación con otros grupos, indica 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 sencillo o una
- 15
- 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 el ciclopentilo.
- 20

- 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 o

dos triples enlaces. Los ejemplos de alquinilo C_{2-6} incluyen al etinilo, propinilo, prop-2-inilo y n-butinilo. Un ejemplo específico es el prop-2-inilo.

El término “halogeno-alquinilo C_{2-6} ”, solo o en combinación con otros grupos, indica un alquinilo C_{2-6} aquí definido, que está sustituido por uno o varios átomos de halógeno, en particular 1-5 halógenos, más en especial 1-3 halógeno, con preferencia muy especial un halógeno o 3 halógenos. Un halógeno particular es el flúor.

El término “ciano-alquinilo C_{2-6} ”, solo o en combinación con otros grupos, indica un alquinilo C_{2-6} aquí definido, que está sustituido por uno o varios ciano, en particular por un ciano.

El término “cicloalquil-alquinilo C_{2-6} ”, solo o en combinación con otros grupos, indica un alquinilo C_{2-6} aquí definido, que está sustituido por uno o varios grupos cicloalquilo aquí definido, en particular por un cicloalquilo.

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

El término “alquenilo C_{2-6} ”, solo o en combinación con otros grupos, indica un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado, monovalente, de 2 a 6 átomos de carbono, en particular de 2 a 4 átomos de carbono y que incluye uno, dos o tres dobles enlaces. Los ejemplos de alquenilo C_{2-6} incluyen al etenilo, propenilo y similares.

El término “halogeno-alquenilo C_{2-6} ”, solo o en combinación con otros grupos, indica un alquenilo C_{2-6} aquí definido, que está sustituido por uno o varios átomos de halógeno, en particular 1-5 halógenos, más en particular 1-3 halógenos, de modo muy especial por un halógeno o 3 halógenos. Un halógeno particular es el flúor.

El término “ciano-alquenilo C_{2-6} ”, solo o en combinación con otros grupos, indica un alquenilo C_{2-6} aquí definido, que está sustituido por uno o varios grupos ciano, en particular por un ciano.

El término “cicloalquil-alquenilo C_{2-6} ”, solo o en combinación con otros grupos, indica un alquenilo C_{2-6} aquí definido, que está sustituido por uno o varios grupos cicloalquilo aquí definido, en particular por un cicloalquilo.

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

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

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

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

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

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

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

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” indica una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado patológico, es suficiente para conseguir el tratamiento de dicho estado patológico. La “cantidad terapéuticamente eficaz” puede variar en función del compuesto, del estado patológico a tratar, de la severidad de la enfermedad tratada, de la edad y del estado
5 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.

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
10 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
15 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.
20 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 hidroxil. El término “grupo protector del grupo amino” (también llamado P¹) 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.
25 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, 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 "aromático" indica la idea convencional de carácter aromático definida en la bibliografía técnica, en especial en el Compendio de Terminología Química de la IUPAC, 2ª edición, A.D. McNaught & A. Wilkinson (coord.), Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

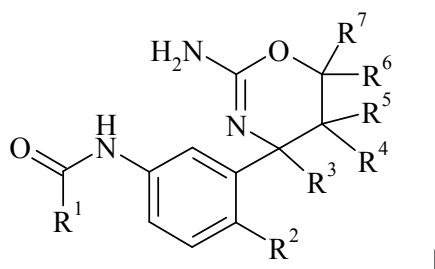
El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" indica cualquier ingrediente que no tiene actividad terapéutica y que no es tóxico, por ejemplo los desintegrantes, aglutinantes, cargas de relleno, disolventes, tampones, agentes tónicos, estabilizantes, antioxidantes, tensioactivos o lubricantes,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

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

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

Pueden combinarse entre sí las formas de ejecución individuales.

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



en la que:

R^1 es arilo o heteroarilo, cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido por 1-4
sustituyentes elegidos individualmente entre alquilo C_{1-6} , ciano, ciano-
5 alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, cicloalquil-alquenilo C_{2-6} , cicloalquil-alquinilo C_{2-6} ,
cicloalquil-alquilo C_{1-6} , cicloalquil-alcoxi C_{1-6} , halógeno, halogeno-alquenilo
 C_{2-6} , halogeno-alquinilo C_{2-6} , halogeno-alquilo C_{1-6} , halogeno-alcoxi C_{1-6} , al-
coxi C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-alquenilo C_{2-6} , (alcoxi C_{1-6})-
alquinilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , (alquenil C_{2-6})-alcoxi C_{1-6} y (al-
10 quiniil C_{2-6})-alcoxi C_{1-6} ;

R^2 se elige entre el grupo formado por

- i) hidrógeno y
- ii) halógeno,

R^3 es halogeno-alquilo C_{1-6} ;

15 R^4 y R^5 son ambos hidrógeno o ambos halógeno;

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

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

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre alquilo C₁₋₆, ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, cicloalquil-alquenilo C₂₋₆, cicloalquil-alquinilo C₂₋₆, cicloalquil-alquilo C₁₋₆, cicloalquil-alcoxi C₁₋₆, halógeno, halogeno-alquenilo C₂₋₆, halogeno-alquinilo C₂₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, halogeno-alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquenilo C₂₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquinilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, (alquenil C₂₋₆)-alcoxi C₁₋₆ y (alquinil C₂₋₆)-alcoxi C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es piridinilo sustituido por ciano.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R¹ es 5-ciano-piridin-2-ilo.

Cierta 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 R² es halógeno.

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

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

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R³ es -CHF₂.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R³ es -CH₂F.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R⁴ y R⁵ son halógeno.

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

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

5 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} .

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

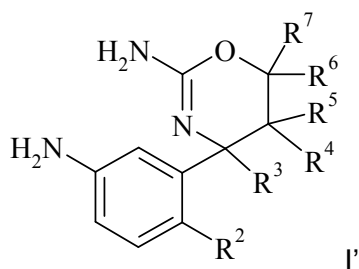
Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^7 es H.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^7 es alquilo C_{1-6} .

15 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita, en la que R^7 es metilo.

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

20 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I aquí definido, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I' para obtener un compuesto de la fórmula I



en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen los significados aquí definidos.

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

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

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso de inhibidor de la actividad de la BACE1 y/o BACE2.

10 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
15 fórmula I aquí descrita para el uso de inhibidor 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 de sustancia terapéuticamente activa destinada
al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracteri-
20 zados por niveles elevados de β -amiloides y/o de oligómeros de β -amiloides y/o
de placas de β -amiloides y otros depósitos o de la enfermedad de Alzheimer.

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

5 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 al 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 de sustancia terapéuticamente activa destinada al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes o de 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 de sustancia terapéuticamente activa destinada al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer, de la diabetes o de la diabetes de tipo 2.

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 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),
25 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 reuma-

toide, 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.

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 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.

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 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.

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 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.

- 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 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 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 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.

- 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 desti-

nado 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 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 un compuesto de la fórmula I aquí descrita para el uso en la inhibición 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 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 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 oligómeros de β -amiloides y/o placas de β -amiloides y otros depósitos o de la enfermedad de Alzheimer.

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

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

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.

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 enfermedad de Alzheimer, la diabetes o la diabetes de tipo 2.

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 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
15 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.

20 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 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
25 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 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.

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

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

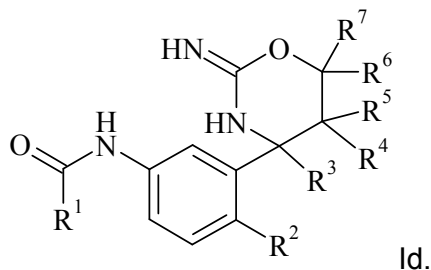
 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un método para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes de tipo 2, dicho
15 método consiste en administrar un compuesto de la fórmula I aquí descrita a un ser humano o a un animal.

 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona un método para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la trombosis arterial, las enfermedades autoinmunes/inflamatorias, el
20 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
25 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



10

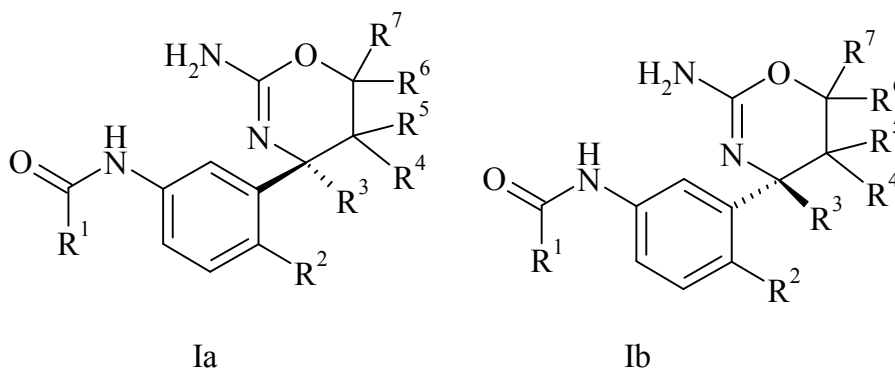
Todas las formas tautómeras están contempladas en la presente invención.

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

15

20

paraciones cromatográficas pueden lograrse por métodos ya conocidos de la técnica, mediante la oportuna adaptación de la metodología aquí descrita. Su estereoquímica absoluta puede determinarse por cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o de los compuestos intermedios cristalinos, que se derivati-
5 zan, 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
10 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
15 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
20 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 isómeros del com-

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

5 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.

10 Las difluorcetonas de la fórmula general E1 pueden obtenerse por reacción de un compuesto aril-litio o arilmagnesio con difluoracetato de etilo del modo descrito en Tetrahedron 61(19), 4671, 2005 y J. Org. Chem. 71(9), 3545, 2006.

 Las sulfinil-iminas de la fórmula general E2 pueden obtenerse de modo similar al descrito por T.P. Tang & J.A. Ellman, J. Org. Chem. 64, 12, 1999, por
15 condensación de una aril-cetona E1 y una sulfinamida, p.ej. una alquil-sulfinamida, con preferencia especial la (S)-(-)- o 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 en particular tetrahidrofurano.

20 La conversión de la sulfinil-imina E2 en el éster de la sulfinamida E3 se realiza de modo estereoselectivo en el grupo director quiral, tal como han descrito Tang & Ellman. La sulfinil-imina E2 puede someterse a una reacción de Reformatsky con un enolato de cinc, cinc en polvo activado, entre temperatura ambiente y temperatura elevada, en especial entre 23 y 60°C, en un disolvente de tipo
25 éter, p.ej. éter de dietilo o más en especial tetrahidrofurano. El enolato de cinc se genera a partir de un bromo-acetato o -propionato de alquilo opcionalmente sustituido por halógeno adicional, p.ej. en especial el bromoacetato de etilo, el bromo-

fluor-acetato de etilo, el bromodifluoracetato de etilo o el 2-bromo-2-fluor-propionato de etilo. La sulfinil-imina E2 puede hacerse reaccionar también con un acetato de alquilo opcionalmente sustituido por un grupo halogeno-alcoxi, p.ej. el acetato de etilo o el 2-(2,2,2-trifluoretoksi)acetato de etilo, en presencia de una fase
5 fuerte, por ejemplo la diisopropilamida de litio, entre 0 y -78°C, en presencia de un reactivo de titanio (IV), por ejemplo el triisopropóxido de clorotitanio, en un disolvente inerte, por ejemplo un éter, p.ej. éter de dietilo o más en particular en tetrahidrofurano.

El alcohol de la fórmula E4 puede sintetizarse por reducción de un éster
10 de etilo de la fórmula E3 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 E4 para generar el aminoalcohol de la fórmula E5 puede llevarse a cabo con un
15 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 E6 puede sintetizarse por reacción de un aminoalcohol de la fórmula E5 con bromuro de cianógeno en un disolvente de tipo
20 alcohol, con preferencia etanol.

La protección del grupo amino de los compuestos de la fórmula E6 para producir los bromuros de arilo de la fórmula E7 puede realizarse con cloruros de triarilmetilo, por ejemplo el cloruro de trifenilmetilo (Tr-Cl), cloruro de p-metoxifenildifenilmetilo (MMTr-Cl), cloruro de di(p-metoxi-fenil)fenilmetilo (DMTr-
25 Cl) o cloruro de tri(p-metoxifenil)-metilo (TMTr-Cl), en particular con el DMTr-Cl, en condiciones básicas, p.ej. en presencia de un amina, por ejemplo la trietilamina

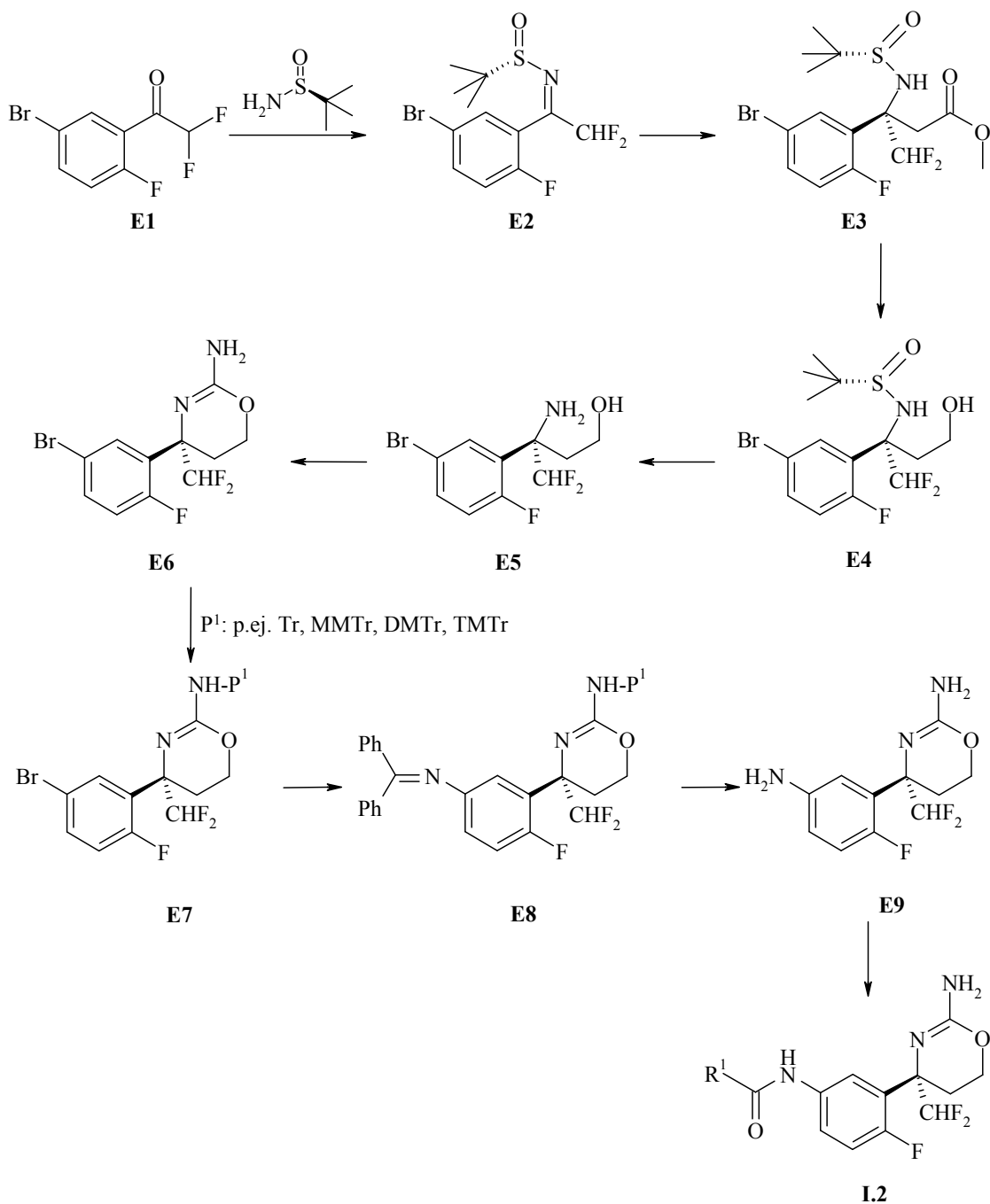
o diisopropiletilamina, en un disolvente clorado, por ejemplo el diclorometano o cloroformo, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.

Los bromuros de arilo de la fórmula E7 pueden hacerse reaccionar con equivalentes de amoníaco, por ejemplo la benzofenona-imina, en presencia de un catalizador apropiado de metales de transición, por ejemplo el bis(dibencilideno-
5 acetona)paladio (0) ((dba)₂Pd) o tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) ((dba)₃Pd₂)), y un ligando apropiado, 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
10 base, por ejemplo el tert-butoxido sódico, fosfato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente apropiado, por ejemplo tolueno o 1,4-dioxano, en atmósfera inerte, por ejemplo de nitrógeno o de argón, a una temperatura entre 80 y 110°C, para producir los compuestos de la fórmula E8.

La desprotección de los dos grupos amino de los compuestos de la fórmula E8 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 por adición de agua para eliminar la benzofenona-
15 imina y por reacción a temperatura ambiente se obtienen las diaminas de la fórmula E9.

La condensación amídica de diaminas de la fórmula E9 y los ácidos carboxílicos para generar las amidas de la fórmula I.2 puede efectuarse en un disolvente de tipo metanol con cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metil-
25 morfolinio 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'-tetrametiluronio (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.



Las fluorcetonas de la fórmula general F1 pueden obtenerse por reacción de las correspondientes hidroxicetonas con p.ej. fluoruro de nonafluor-n-butanosulfonilo y trifluorhidrato de la trietilamina, en presencia de una base orgánica, p.ej. trietilamina, en disolventes inertes de tipo tolueno o disolventes clorados, p.ej. dicloroetano o diclorometano, con preferencia en diclorometano, a una
5 temperaturas entre -20 y 30°C, con preferencia a 0°C.

Las sulfinil-iminas de la fórmula general F2 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 F1 y una sulfinamida, p.ej. una alquil-
10 sulfinamida, con preferencia especial la (S)-(-)- o 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 en particular tetrahidrofurano.

La conversión de la sulfinil-imina F2 en el éster de la sulfinamida F3 se
15 realiza de modo estereoselectivo en el grupo director quiral, tal como han descrito Tang & Ellman. La sulfinil-imina F2 puede someterse a una reacción de Reformatsky con un enolato de cinc, cinc en polvo activado, entre temperatura ambiente y temperatura elevada, en especial entre 23 y 60°C, en un disolvente de tipo éter, p.ej. éter de dietilo o más en especial tetrahidrofurano. El enolato de cinc se
20 genera a partir de un bromo-acetato o -propionato de alquilo opcionalmente sustituido por halógeno adicional, p.ej. en especial el bromoacetato de etilo, el bromo-fluor-acetato de etilo, el bromodifluoracetato de etilo o el 2-bromo-2-fluor-propionato de etilo.

El alcohol de la fórmula F4 puede sintetizarse por reducción de un éster
25 de etilo de la fórmula F3 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.

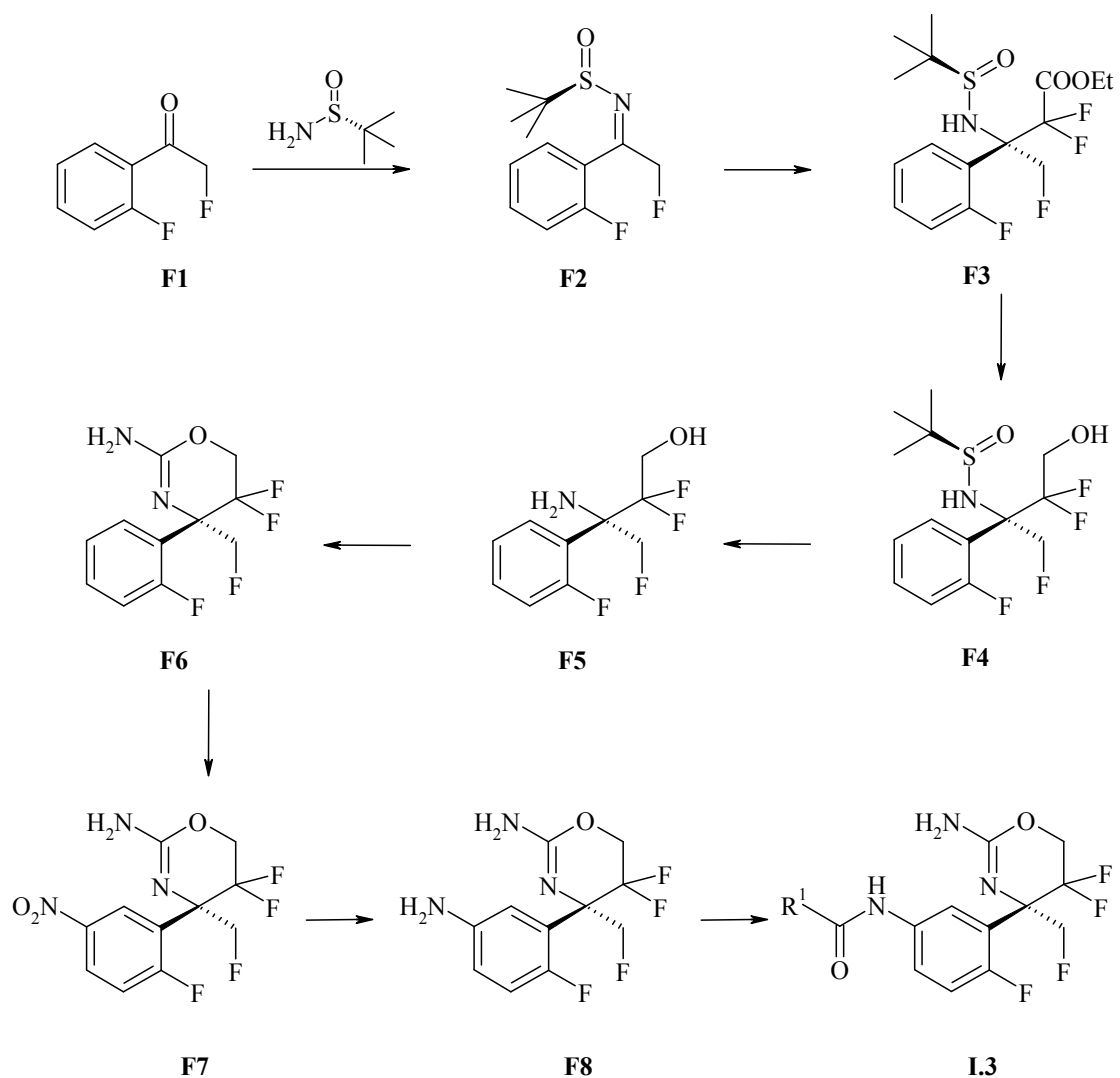
La hidrólisis del grupo director quiral del sulfinamida-alcohol de la fórmula F4 para generar el aminoalcohol de la fórmula F5 puede llevarse a cabo con un ácido inorgánico, p.ej. ácido sulfúrico o con preferencia ácido clorhídrico, en un disolvente de tipo éter, p.ej. éter de dietilo, tetrahidrofurano o con mayor preferen-
5 cia 1,4-dioxano.

La aminooxazina de la fórmula F6 puede sintetizarse por reacción de un aminoalcohol de la fórmula F5 con bromuro de cianógeno en un disolvente de tipo alcohol, con preferencia etanol.

El derivado nitro de la fórmula F7 puede sintetizarse por nitración de la
10 oxazina F6 con arreglo a un procedimiento estándar, en el que se emplean ácido sulfúrico puro y ácido nítrico fumante sin disolvente.

La reducción del grupo nitro de los compuestos de la fórmula F7 para sintetizar las anilinas de la fórmula F8 puede llevarse a cabo por hidrogenación empleando un catalizador, por ejemplo paladio sobre carbón, en disolventes próticos,
15 por ejemplo alcoholes, en particular etanol o metanol.

La condensación amídica de diaminas de la fórmula F8 y los ácidos carboxílicos para generar las amidas de la fórmula I.3 puede efectuarse en un disolvente de tipo metanol con cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metil-
20 morfolinio 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.



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

Las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables con ácidos
 5 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 tetrahydrofurano (THF) 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 farmacéutica-
 10 mente aceptable con una base puede realizarse por tratamiento de dicho com-

puesto 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
5 etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y eliminar el disolvente por evaporación o liofilización. Las sales especiales son el clorhidrato, el formiato y el trifluoracetato. Es específico el clorhidrato.

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

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

Ensayos farmacológicos

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención llevan asociada la inhibición de la actividad de la
20 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 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, penicili-

na/estreptomicina) hasta una confluencia de aprox. el 80% y se añaden los compuestos 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 Aβ40. Se recubren las placas ELISA de 96 hoyos (p.ej. Nunc MaxiSorb) con un anticuerpo monoclonal que reconoce específicamente el extremo C de la Aβ40 (Brockhaus y col., NeuroReport 9, 1481-1486, 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 Aβ 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 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 Aβ en los líquidos sobrenadantes de los cultivos a partir de una curva estándar obtenida con cantidades conocidas del péptido Aβ puro.

b) Como alternativa puede aplicarse el ensayo llamado Abeta 40 AlphaLISA. En placas de microvaloración de 96 hoyos se siembran las células HEK293 APP en un medio de cultivo celular (Iscove's, más 10% (v/v) de suero fetal bovino, penicilina/estreptomicina) hasta una confluencia de aprox. el 80% y se les añaden los compuestos en una concentración 3x en 1/3 de volumen del medio de cultivo (se mantiene la concentración final de DMSO en 1 % v/v). Después de una incubación de 18-20 h a 37°C y 5% de CO₂ en un incubador humidificado, se recogen

los líquidos sobrenadantes del cultivo para determinar las concentraciones de A β 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 μ l de líquidos sobrenadantes de cultivo con 2 μ l de esferillas de 10X AlphaLISA Anti-hA β Acceptor + anticuerpo Anti-A β biotinilado 1-40 Mix (50 μ g/ml / 5 nM). Después de la incubación a temperatura ambiente durante 1 hora se añaden 16 μ l de una preparación 1,25 X de esferillas de dador de estreptavidina (SA) (25 μ g/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 A β 40 en los líquidos sobrenadantes de los cultivos en forma de porcentajes de la señal máxima (células tratadas con 1% de DMSO sin inhibidor). Los valores IC₅₀ se calculan empleando el programa informático Excel XLfit.

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 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 hTMEM27 de longitud completa en una manera dependiente de la doxiciclina. Se cultivan las células a lo largo de todo el ensayo en un medio RPMI 1640 + Glutamax (Invitrogen) penicilina/estreptomycin, 10% de suero fetal bovino, piruvato 100 mM, beta-mercaptoetanol 5 mM, 100 microgramos/ml de G418 y 100 micro-

gramos/ml de higromicina y se cultivan a 37°C en un incubador de cultivo celular 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-
5 ciones requerido por el ensayo y después de dos horas más se añade la doxicicli-
na 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 verti-
das.

Se realiza un ensayo ELISA (empleando un par de anticuerpos de ratón
10 anti-TMEM27-humano, dirigido contra el dominio extracelular de la TMEM27) para
detectar la TMEM27 en el medio de cultivo. Se calcula la EC₅₀ 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
programa de hoja de cálculo extensible Excel.

15 Por ejemplo, se obtiene un valor IC₅₀ de 0,0039 µM para el compuesto del
ejemplo 1 (BACE1 act. cel. Aß40) y para el compuesto del ejemplo 2 se obtiene
un valor IC₅₀ de 0,40 µM.

Composiciones farmacéuticas

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

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente acepta-
bles pueden procesarse con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamen-

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

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

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

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y tendrá que ajustarse, como es obvio, a los requisitos individuales de cada caso particular. En caso de administración, 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>	<u>mg/tableta</u>			
	5	25	100	500
compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
celulosa microcristalina	30	30	30	450
estearato magnésico	1	1	1	1
total	167	167	167	831

Tabla 1: posible composición de tableta

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se secan los gránulos a 50°C.
3. Se pasan los gránulos por un molino apropiado.

4. Se añade el ingrediente 5 y se mezclan durante tres minutos; se comprime en una prensa apropiada.

Ejemplo B-1

Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

<u>ingrediente</u>	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

5 Tabla 2: 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.

10 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

15 cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo B-2

Se fabrican cápsulas de gelatina blanda de la composición siguiente:

<u>ingrediente</u>	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 3: posible composición de ingredientes para cápsulas de gelatina blanda

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

Tabla 4: posible composición de cápsulas de gelatina blanda

Procedimiento de fabricación

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

Ejemplo C

- 10 Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

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

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

Tabla 5: posible composición de supositorio

Procedimiento de fabricación

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

Ejemplo D

Se fabrican soluciones inyectables de la composición siguiente:

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

Tabla 6: 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 7: posible composición de bolsita

Procedimiento de fabricación

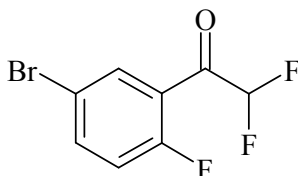
Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

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.

Síntesis de compuestos intermedios difluoracetonas E1

Compuesto intermedio E1.1

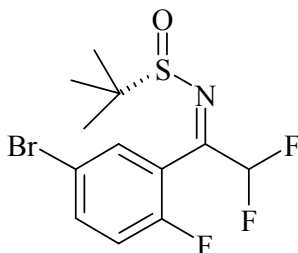


Se enfría a -78°C una solución de la diisopropilamina (12,7 g, 17,9 ml, 126 mmoles) en tetrahidrofurano (375 ml) y se le añade por goteo el n-BuLi (1,6 M en

hexano) (78,6 ml, 126 mmoles). Se agita durante 10 min y se le añade por goteo como máx. a -60°C el 1-bromo-4-fluorobenceno {CAS 460-00-4} (20 g, 12,4 ml, 114 mmoles), que es un producto comercial. 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) y se calienta la mezcla a -10°C y se interrumpe la reacción vertiendo la mezcla sobre HCl 1 M. Se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra, formándose un líquido amarillo (34 g; 118%). Se cromatografía el residuo a través de 200 g de gel de sílice con una mezcla 3:1 de ciclohexano/acetato de etilo, obteniéndose la 1-(5-bromo-2-fluorfenil)-2,2-difluor-etanona (26,5 g, 105 mmoles, rendimiento = 91,6 %) en forma de líquido amarillo. EM (EI): $m/z = 252,0 [M]^+$ y $254,0 [M+2]^+$.

Síntesis de compuestos intermedios sulfinilimas E2

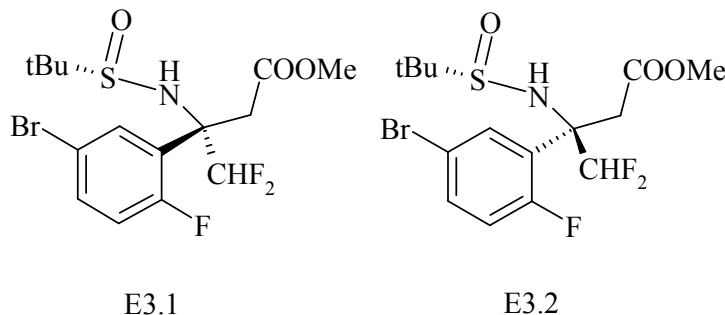
Compuesto intermedio E2.1



A una solución de la 1-(5-bromo-2-fluorfenil)-2,2-di-fluoretanona (compuesto intermedio E1.1) (13,2 g, 52,2 mmoles) y la (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (6,96 g, 57,4 mmoles) en tetrahidrofurano (104 ml) se le añade a 23°C el etóxido de titanio (IV) (21,4 g, 19,5 ml, 93,9 mmoles). Se agita la solución amarilla a 70°C durante 3 horas. Se vierte la mezcla reaccionante enfriada sobre agua-hielo, se diluye con acetato de etilo y se filtra a través de un lecho de Dicalite. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera y se seca con Na₂SO₄. Por eliminación del disolvente con vacío se forma un aceite amarillo (18,25 g), que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice: 200 g de

SiO₂ con una mezcla 1:1 de diclorometano/heptano, obteniéndose la (S,E)-N-(1-(5-bromo-2-fluorfenil)-2,2-difluoretilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (14,49 g, 40,7 mmoles, rendimiento = 78,0 %) en forma de aceite amarillo. EM (ISP): m/z = 355,9 [M+H]⁺ y 357,9 [M+2+H]⁺.

5 Síntesis de compuestos intermedios ésteres de sulfinamida E3.1 y E3.2



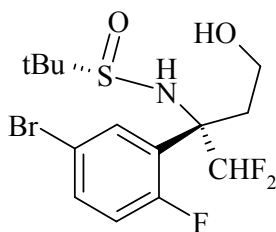
A una solución de la diisopropilamina (6,52 g, 9,19 ml, 64,5 mmoles) en tetrahydrofurano (115 ml) se le añade por goteo a -70°C el n-BuLi (1,6 M en hexano) (40,3 ml, 64,5 mmoles) y se continúa la agitación a -70°C durante 15 min. Se trata la solución con acetato de metilo (4,77 g, 5,13 ml, 64,5 mmoles), pasados 30 min se añade por goteo el triisopropóxido de clorotitanio (0,85 M en THF) (85,7 ml, 72,85 mmoles) y se continúa la agitación 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-metilpropano-2-sulfinamida (compuesto intermedio E2.1) (8,2 g, 23,0 mmoles) en tetrahydrofurano (76,4 ml) y se continúa la agitación a -70°C durante 2 horas. Se añade a la mezcla una solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml), se diluye con acetato de etilo (200 ml) y se filtra 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 Na₂SO₄, se filtran y se concentran, formándose un aceite amarillo (11,5 g; 116%). Se cromatografía el residuo a través de 50 g de gel de sílice con acetato de etilo del 0 al 50% en heptano, obteniéndose una mezcla 1:1 de diastereoisómeros del

3-(5-bromo-2-fluorfenil)-3-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-4,4-difluorbutanoato de metilo (7 g, 16,3 mmoles, rendimiento = 70,7 %) en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 430,2 [M+H]^+$ y $432,1 [M+2+H]^+$.

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) por HPLC quiral preparativa en una columna Reprosil Chiral NR empleando como eluyente EtOH al 5% en n-heptano se obtiene el (S)-3-(5-bromo-2-fluorfenil)-3-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-4,4-difluorbutanoato de metilo (1,55 g, 3,6 mmoles, rendimiento = 40,8 %) en forma de aceite incoloro y el (R)-3-(5-bromo-2-fluorfenil)-3-((S)-1,1-di-metiletilsulfinamido)-4,4-difluorbutanoato de metilo (1,65 g, 3,83 mmoles, rendimiento = 43,4 %) en forma de aceite incoloro.

Síntesis de compuestos intermedios alcoholes de sulfinamida E4

Compuesto intermedio E4.1

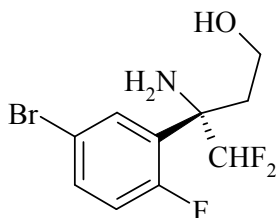


Se disuelve el (S)-3-(5-bromo-2-fluorfenil)-3-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-4,4-difluorbutanoato de metilo (compuesto intermedio E3.1) (1,65 g, 3,83 mmoles) en tetrahydrofurano (80 ml) y se le añade a 5°C el borhidru-ro de litio (668 mg, 30,7 mmoles) en dos porciones. Se agita la solución turbia a 23°C durante 16 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se le añade acetato de etilo. Se añade lentamente una solución saturada de NH_4Cl (50 ml) y se agita la mezcla vigorosamente durante 45 min hasta que finaliza el desprendimiento de gases. Se separa la fase orgánica, se secan con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra, formándose un aceite amarillo. Se purifica el residuo por cromato-

grafía a través de 50 g de gel de sílice con acetato de etilo del 0 al 80% en heptano, obteniéndose la (S)-N-((S)-2-(5-bromo-2-fluorfenil)-1,1-difluor-4-hidroxibutan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (815 mg, 2,03 mmoles, rendimiento = 52,8 %) en forma de aceite incoloro. EM (ISN): $m/z = 399,9 [M-H]^-$ y $401,9 [M+2-H]^-$.

5 Síntesis de compuestos intermedios aminoalcohol E5

Compuesto intermedio aminoalcohol E5.1

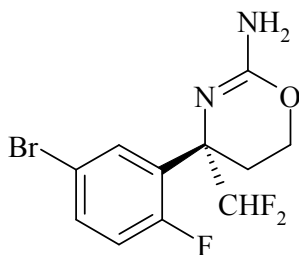


A una solución de la (S)-N-((S)-2-(5-bromo-2-fluor-fenil)-1,1-difluor-4-hidroxibutan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (compuesto intermedio E4.1) (810 mg, 2,01 mmoles) en THF (40 ml) se le añade a 23°C el HCl conc. (595 mg, 496 μl , 6,04 mmoles). Se agita la mezcla a 23°C durante 4 horas. Se vierte sobre una solución 1 M de Na_2CO_3 , se extrae con acetato de etilo y se seca con Na_2SO_4 . Por eliminación del disolvente con vacío se obtiene el (S)-3-amino-3-(5-bromo-2-fluorfenil)-4,4-difluorbutan-1-ol (570 mg, 1,91 mmoles, rendimiento = 95,0 %) en forma de aceite ligeramente amarillo. Se emplea el producto en bruto para el paso siguiente sin más purificación. EM (ISP): $m/z = 298,1 [M+H]^+$ y $300,1 [M+2+H]^+$.

15

Síntesis de compuestos intermedios aminooxazinas E6

Compuesto intermedio aminooxazina E6.1

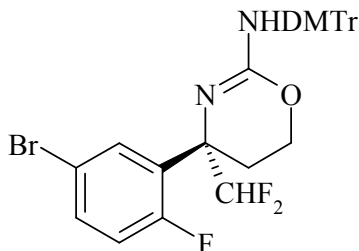


En atmósfera de argón, a una solución del (S)-3-amino-3-(5-bromo-2-fluor-fenil)-4,4-difluorbutan-1-ol (compuesto intermedio E5.1) (570 mg, 1,91 mmoles) en etanol (10 ml) se le añade a 23°C el bromuro de cianógeno (313 mg, 2,87 mmoles). En un tubo sellado se agita la mezcla a 80°C durante 16 horas. Se vierte sobre agua-hielo y una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra, formándose un aceite ligeramente amarillo (620 mg), que se purifica por cromatografía flash a través de 20 g de gel de sílice con acetato de etilo del 0 al 50 % en heptano, obteniéndose la (S)-4-(5-bromo-2-fluorfenil)-4-(difluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (250 mg, 774 µmoles, rendimiento = 40,5 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): m/z = 323,0 [M+H]⁺ y 325,0 [M+2+H]⁺.

Síntesis de compuestos intermedios aminooxazinas protegidas con DMTr

E7

Compuesto intermedio E7.1



15

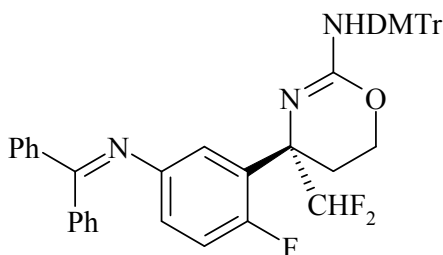
A una solución de la (S)-4-(5-bromo-2-fluorfenil)-4-(difluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (compuesto intermedio E6.1) (372 mg, 1,15 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añade a 0°C el 4,4'-(cloro(fenil)metileno)bis-(metoxibenceno) (585 mg, 1,73 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 16 horas. Extracción con agua, secado de la fase orgánica con Na₂SO₄, filtración, concentración. Por cromatografía a través de 20 g de gel de sílice con acetato de etilo del 0 al 50 % en heptano se obtiene la (S)-N-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metil)-4-(5-bromo-2-fluorfenil)-4-(difluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-

20

oxazina-2-amina (725 mg, 1,1 mmoles, rendimiento = 95,6 %) en forma de espuma blanca. EM (ISP): $m/z = 625,2 [M+H]^+$ y $627,3 [M+2+H]^+$.

Síntesis de compuestos intermedios iminas E8

Compuesto intermedio E8.1



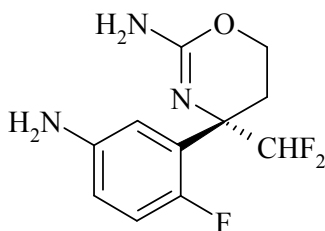
5

En atmósfera de argón, en un tubo sellado a una solución de la (S)-N-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metil)-4-(5-bromo-2-fluorfenil)-4-(difluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (compuesto intermedio E7.1) (725 mg, 1,16 mmoles) en tolueno (15 ml) se le añaden el tert-butoxido sódico (334 mg, 3,48 mmoles), el 2-di-tert-butilfosfino-2',4',6'-triiso-propilbifenilo (73,8 mg, 174 μ moles), un aducto de cloroformo y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (60,0 mg, 58,0 μ moles) y la benzofenona-imina (420 mg, 389 μ l, 2,32 mmoles), se sella el tubo en atmósfera de argón y se agita la mezcla a 105°C durante 4 h. Se extrae la solución marrón con acetato de etilo/agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite marrón. Se cromatografía el residuo a través de 20 g de gel de sílice con acetato de etilo del 0 al 50% en heptano, obteniéndose la (S)-N-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metil)-4-(di-fluormetil)-4-(5-(difenilmetilenoamino)-2-fluorfenil)-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (525 mg, 723 μ moles, rendimiento = 62,4 %) en forma de aceite amarillo. EM (ISP): $m/z = 726,8 [M+H]^+$.

20

Síntesis de compuestos intermedios anilinas E9

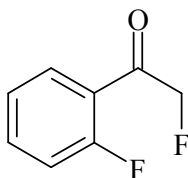
Compuesto intermedio anilina E9.1



A una solución de la (S)-N-(bis(4-metoxifenil)(fenil)-metil)-4-(difluormetil)-4-(5-(difenilmetilenoamino)-2-fluor-fenil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (compuesto intermedio E8.1) (525 mg, 723 μ moles) en diclorometano (20 ml) se le
5 añade a 23°C el ácido trifluoracético (4,12 g, 2,79 ml, 36,2 mmoles), se agita la mezcla a 23°C durante 1 hora, a continuación se le añaden HCl 1 M (14,5 ml, 14,5 mmoles) y dioxano (40 ml) y se agita la mezcla vigorosamente a 23°C durante 60 horas. Se vierte sobre una solución 1 M de Na₂CO₃, se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con Na₂SO₄. Por eliminación del
10 disolvente con vacío se forma un aceite marrón. Se purifica el residuo por cromatografía a través de 5 g de gel de sílice con una mezcla 110:10:1 de diclorometano/metanol/hidróxido amónico, obteniéndose la (S)-4-(5-amino-2-fluorfenil)-4-(difluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (82 mg, 316 μ moles, rendimiento = 43,7 %) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ISP): m/z = 259,9 [M+H]⁺.

15 Síntesis de compuestos intermedios fluorcetonas F1

Compuesto intermedio F1.1

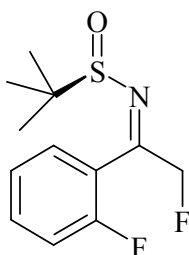


Se trata sucesivamente a 0°C una solución de la 1-(2-fluorfenil)-2-hidroxietanona [CAS 218771-68-7; WO 98-57925, ej. 16) (2,77 g, 18,0 mmoles)
20 en diclorometano (42 ml) con la trietilamina (6,36 g, 62,8 mmoles), el trifluorhidrato de la trietilamina (3,05 g, 18,0 mmoles) y el fluoruro de nonafluor-n-butanosulfonilo

(8,48 g, 26,9 mmoles). Se sella el tubo y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Para la separación y purificación, se vierte la solución de color rojo oscuro sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico e hielo, y se extrae con diclorometano. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se concentra. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (gel de sílice de tipo Telos Flash Silica) empleando como eluyente el diclorometano, obteniéndose la 2-fluor-1-(2-fluor-fenil)-etanona (1,23 g, rendimiento = 61 %) en forma de semisólido amarillo.

Síntesis de compuestos intermedios sulfinil-iminas F2

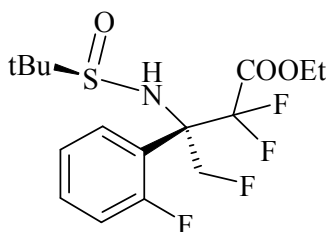
10 Compuesto intermedio F2.1



De manera similar a la descrita para la obtención de la sulfinil-imina E2.1, por reacción de la 2-fluor-1-(2-fluor-fenil)-etanona con la (R)-tert-butilsulfinamida se obtiene la [2-fluor-1-(2-fluor-fenil)-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (R)-2-metilpropano-2-sulfínico (rendimiento = 62 %) en forma de aceite anaranjado. EM (ISP): $m/z = 260,2 [M+H]^+$.

Síntesis de compuestos intermedios ésteres de sulfinamida F3

Compuesto intermedio F3.1

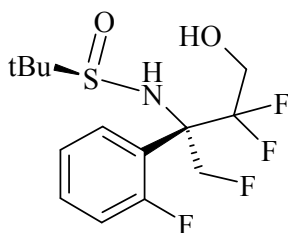


En atmósfera inerte y en un aparato seco se calienta a reflujo durante 30 minutos una suspensión de cinc en polvo recién activado (504 mg, 7,7 mmoles) y cloruro de cobre (I) (76,4 mg, 0,77 mmoles) en tetrahidrofurano seco (3 ml). Se enfría la suspensión a temperatura ambiente y se le añade por goteo una solución del 2-bromo-2,2-difluoracetato de etilo (391 mg, 247 μ l, 1,93 mmoles) en tetrahidrofurano (1,5 ml). Pasados 10 minutos se añade por goteo una solución de la (R)-N-(2-fluor-1-(2-fluorfenil)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (200 mg, 771 μ moles) (compuesto intermedio F2.1) en tetrahidrofurano (1,5 ml). Después de 1 hora se enfría la mezcla reaccionante con hielo y se le añade etanol (80 μ l).

Se filtra la mezcla a través de un lecho de Dicalite® y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se trata sucesivamente con una solución saturada de cloruro amónico, con hidrogenocarbonato sódico y con salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 2:1 de heptano y acetato de etilo, obteniéndose el (S)-2,2,4-trifluor-3-(2-fluor-fenil)-3-((R)-2-metilpropano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (184 mg, rendimiento = 62%) en forma de aceite incoloro. EM (ISP): $m/z = 384,3 [M+H]^+$.

Síntesis de compuestos intermedios alcoholes de sulfinamida F4

20 Compuesto intermedio F4.1

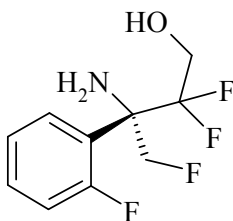


Se disuelve el (S)-2,2,4-trifluor-3-(2-fluor-fenil)-3-((R)-2-metilpropano-2-sulfinilamino)-butirato de etilo (compuesto intermedio F3.1) (177 mg, 461 μ moles)

en tetrahidrofurano (4 ml) y se le añade por goteo a 0°C el borhidruro de litio (solución 2 M en tetrahidrofurano; (461 µl, 921 µmoles). Pasados 30 minutos, la reacción ha finalizado. Para la separación y purificación, se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla de agua-hielo y una solución saturada de cloruro amónico. A continuación se extrae la mezcla con acetato de etilo (3x), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. El producto resultante tiene una pureza suficiente para poderse utilizar en el paso siguiente sin más purificación. Se obtiene la [(S)-2,2-difluor-1-fluormetil-1-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-metilpropano-2-sulfínico (153 mg, rendimiento = 97 %) en forma de espuma blanca. EM (ISN): m/z = 342,2 [M+H]⁺.

Síntesis de compuestos intermedios aminoalcoholes F5

Compuesto intermedio aminoalcohol F5.1

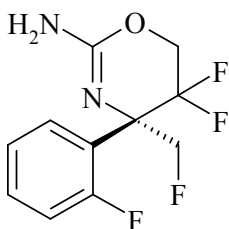


Se enfría a 0°C una solución de la [(S)-2,2-difluor-1-fluormetil-1-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 2-metilpropano-2-sulfínico (compuesto intermedio F4.1) (145,5 mg, 426 µmoles) en metanol (2,5 ml) y se trata con ácido clorhídrico (4 M en dioxano; (533 µl, 2,13 mmoles). Se deja calentar la solución a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Se elimina el disolvente a presión reducida, se disuelve el residuo sólido en agua (5 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se extraen las fases orgánicas con agua (5 ml), después se reúnen las fases acuosas y se tratan con una solución de carbonato sódico (2 M) para ajustar el pH a 9-10. Por extracción con acetato de etilo (3 x 35 ml), combi-

nación de la fase orgánicas, secado con sulfato sódico y concentración a presión reducida se obtiene el (S)-3-amino-2,2,4-trifluor-3-(2-fluor-fenil)-butan-1-ol en bruto (78 mg, rendimiento = 78 %) en forma de aceite incoloro. Por concentración de las 2 primeras fases de acetato de etilo, posterior tratamiento con una solución de carbonato sódico y procesado similar al recién descrito se obtiene otra fracción de producto (22 mg). EM (ISN): $m/z = 238,1 [M+H]^+$.

Síntesis de compuestos intermedios aminooxazinas F6

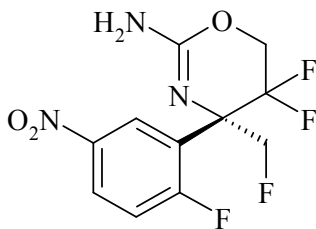
Compuesto intermedio aminooxazina F6.1



De manera similar a la descrita para la obtención del compuesto intermedio E6.1, por reacción del (S)-3-amino-2,2,4-trifluor-3-(2-fluor-fenil)-butan-1-ol (compuesto intermedio F5.1) con bromuro de cianógeno bromuro y purificación por HPLC preparativa se obtiene la (S)-5,5-difluor-4-fluor-metil-4-(2-fluor-fenil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (44 mg, rendimiento = 41 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 263,1 [M+H]^+$.

Síntesis de compuestos intermedios nitrooxazinas F7

Compuesto intermedio nitrooxazina F7.1

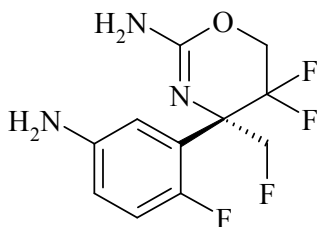


Se enfría a 0°C una dispersión de la (S)-5,5-difluor-4-fluormetil-4-(2-fluor-fenil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amina (compuesto intermedio F6.1) (32,5 mg,

124 μ moles) en ácido sulfúrico (1,01 g, 554 μ l, 9,92 mmoles) y se continúa la agitación hasta que se haya disuelto por completo. Se añade a 0°C ácido nítrico fumante (12,1 mg, 8,68 μ l, 174 μ moles) en una porción y se continúa la agitación durante 2 horas. Para la separación y purificación se vierte la solución por goteo sobre una mezcla de hielo triturado y agua. Se ajusta el pH a 7-8 con una solución acuosa de hidróxido sódico (6 M). Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se obtiene la (S)-5,5-difluor-4-fluormetil-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (39 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido ligeramente amarillo, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación. EM (ISP): $m/z = 308,3 [M+H]^+$.

Síntesis de compuestos intermedios anilinas F8

Compuesto intermedio anilina F8.1



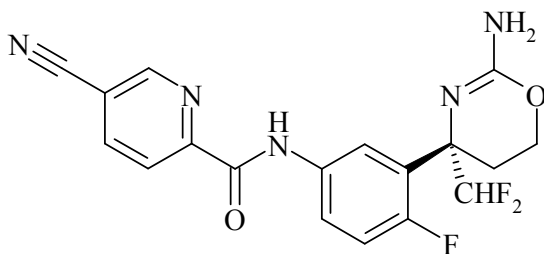
Se hidrogena a temperatura ambiente durante 15 horas con presión atmósfera de hidrógeno una solución de la (S)-5,5-difluor-4-fluormetil-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-5,6-di-hidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio F7.1) (38,2 mg, 120 μ moles) en etanol (2 ml) empleando paladio (al 10% sobre carbón) (6,4 mg, 6 μ moles) como catalizador. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Dicalite[®], que se lava con etanol (2 x 10 ml). Se reúnen las soluciones de etanol y se concentran a presión reducida. Se obtiene la (S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-fluor-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (36 mg,

rendimiento cuantitativo) en forma de sólido ligeramente rojo, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación. EM (ISP): $m/z = 278,2 [M+H]^+$.

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

Ejemplo 1

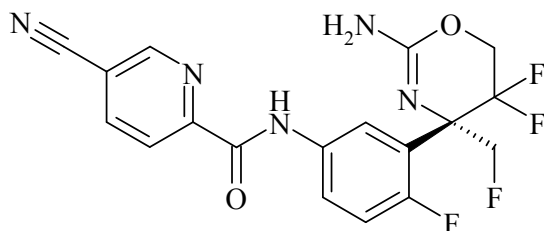
(S)-N-(3-(2-amino-4-(difluorometil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cianopicolinamida



A una solución del ácido 5-cianopicolínico (55,5 mg, 375 μ moles) (producto comercial) en metanol (5 ml) se le añade a 0°C el cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidratado (129 mg, 437 μ moles) y se agita la solución incolora a 0°C durante 30 min. Se añade por goteo con una jeringuilla a 0°C una solución de la (S)-4-(5-amino-2-fluorfenil)-4-(difluorometil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina-2-amina (compuesto intermedio E9.1) (81 mg, 312 μ moles) en metanol (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 16 h. Se vierte sobre una solución 1 M de Na_2CO_3 , se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con Na_2SO_4 . Por eliminación del disolvente con vacío se forma un aceite ligeramente marrón, que se cromatografía a través de 20 g de gel de sílice con diclorometano del 0 al 10 % en metanol, obteniéndose la (S)-N-(3-(2-amino-4-(difluorometil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-ciano-picolinamida (89 mg, 229 μ moles, rendimiento = 73,2 %) en forma de sólido blanco. EM (ISP): $m/z = 390,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 2

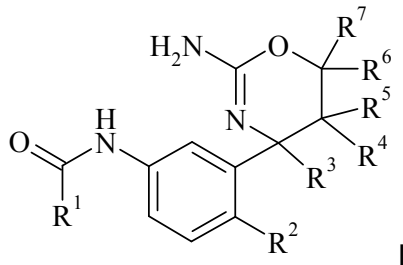
(S)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-(fluormetil)-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cianopicolinamida



5 De modo similar al descrito en el ejemplo 1, por condensación de la (S)-4-(5-amino-2-fluor-fenil)-5,5-difluor-4-fluormetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (compuesto intermedio F8.1) y el ácido 5-cianopicolínico se obtiene el compuesto epigrafiado (35 mg, rendimiento = 74 %) en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (ISP): $m/z = 408,4 [M+H]^+$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I,



en la que:

- 5 R^1 es arilo o heteroarilo, cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos individualmente entre alquilo C_{1-6} , ciano, ciano-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, cicloalquil-alquenilo C_{2-6} , cicloalquil-alquinilo C_{2-6} , cicloalquil-alquilo C_{1-6} , cicloalquil-alcoxi C_{1-6} , halógeno, halogeno-alquenilo C_{2-6} , halogeno-alquinilo C_{2-6} , halogeno-alquilo C_{1-6} , halogeno-alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-alquilo
- 10 C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-alquenilo C_{2-6} , (alcoxi C_{1-6})-alquinilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , (alquenil C_{2-6})-alcoxi C_{1-6} y (alquinil C_{2-6})-alcoxi C_{1-6} ;
- R^2 se elige entre el grupo formado por
- i) hidrógeno y
- ii) halógeno,
- 15 R^3 es halogeno-alquilo C_{1-6} ;
- R^4 y R^5 son ambos hidrógeno o ambos halógeno;
- R^6 se elige entre el grupo formado por
- i) hidrógeno y
- ii) alquilo C_{1-6} ,
- 20 R^7 se elige entre el grupo formado por
- i) hidrógeno y
- ii) alquilo C_{1-6} ,

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre alquilo C₁₋₆, ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, cicloalquil-alquenilo C₂₋₆, cicloalquil-alquinilo C₂₋₆,
5 cicloalquil-alquilo C₁₋₆, cicloalquil-alcoxi C₁₋₆, halógeno, halogeno-alquenilo C₂₋₆, halogeno-alquinilo C₂₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, halogeno-alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquenilo C₂₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquinilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, (alquenil C₂₋₆)-alcoxi C₁₋₆ y (alquinil C₂₋₆)-alcoxi C₁₋₆.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el
10 que R¹ es piridinilo sustituido por ciano.

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

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

15 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R³ es -CHF₂.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R³ es -CH₂F.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el
20 que R⁴ y R⁵ son H.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R⁴ y R⁵ son halógeno.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que R⁴ y R⁵ son F.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en
25 el que R⁶ es H.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R⁷ es H.

19. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1-14 para el uso de sustancia terapéuticamente activa destinada al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes o de la diabetes de tipo 2.

20. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1-14 para el
5 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 gastroin-
10 testinales, 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,
15 la ataxia espinocerebelar 1, la ataxia espinocerebelar 7, la enfermedad de Whipple y la enfermedad de Wilson.

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

22. Uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer.

23. Uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las
25 vindicaciones 1-14 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes.

24. Uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 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
5 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
10 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.

25. Un método para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de
15 la enfermedad de Alzheimer, dicho método consiste en administrar un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 a un ser humano o a un animal.

26. 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
20 compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 a un ser humano o a un animal.

27. 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 enfer-
25 medades 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 5 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 1-14 a un ser humano o a un animal.

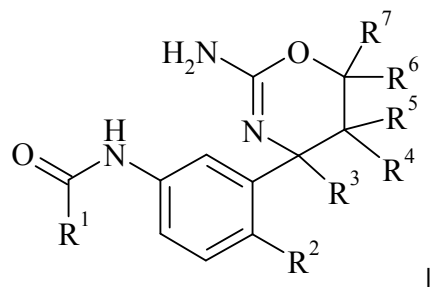
28. La invención tal como se ha descrito.

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 413/12	
(22) Fecha de solicitud: 20-11-13		(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Y SIENA BIOTECH S.P.A	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 11169007.9	(32) Fecha 07-06-11	(33) País EP
		(72) Inventor(es): WOLTERING, Thomas.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 07-01-14	(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 13-12-12	
	Fecha de presentación de la solicitud: 04-06-12	No. publicación: WO 2012/168164 A1	
	No. de solicitud: PCT/EP2012/060457		
(54) Titulo: “HALOGENOALQUIL-1,3-OXAZINAS COMO INHIBIDORES DE LA 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: Química Farmacéutica. Compuestos heterocíclicos para el control o la prevención de enfermedades como la enfermedad de Alzheimer y la diabetes de tipo 2.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

7. 4. 2013 *he*

International application No.
PCT/EP2012/060457

International filing date (day/month/year)
04.06.2012

Priority date (day/month/year)
07.06.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D413/12 A61K31/5355 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
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Menchaca, Roberto

Telephone No. +31 70 340-0



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2012/060457

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:

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

1. Statement

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

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

1 Documents

Reference is made to the following documents:

D1 US 2011/046122 A1 (2011-02-24)

D2 WO 2006/034093 A2 (2006-03-30)

2 Rule 39 PCT

Claims 25-27 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39(1)(iv) and Rule 67(1)(iv) PCT.

For the assessment of the present claims 25-27 on the question whether they are patentable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claimsto a known compound for first or further use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Consequently, and even if no opinion should be formulated with respect to the subject-matter of said claims 25-27 (Article 34(4)(a)(I) PCT), this authority has decided to carry out and base the search and present opinion on the alleged effects of the compounds and/or compositions.

3 Novelty

No prior art document anticipates the 2-amino 1,3-oxazine derivatives of formula (I), defined in present claim 1.

The subject-matter of independent claims 1, 15 and 17-28, respectively directed to the referred compounds, pharmaceutical compositions thereof and their use as BACE inhibitors for the treatment of diseases like Alzheimer's and diabetes, is therefore novel over the prior art in the sense of Article 33(2) PCT.

Dependent compound claims 2-14 and 16 fulfill, as such, the requirements of the PCT with respect to novelty (Article 33(2) PCT).

4 Inventive step

D1 can be regarded as the closest prior art to the presently claimed invention since it discloses (see e.g. general formula (I) in claim 1) 3-amino 1,4-oxazine derivatives for use as BACE inhibitors for the treatment of diseases like Alzheimer's and diabetes.

The presently claimed compounds of formula (I) for the same referred use are actually 2-amino 1,3-oxazine derivatives.

No technical effect based on the aforementioned structural difference is substantiated in the application as filed.

The problem to be solved may therefore be regarded as the provision of alternative oxazine derivatives for use as BACE inhibitors for the treatment of diseases like Alzheimer's and diabetes.

In addition to D1, D2 also describes (see claim 1) 1,4-oxazine derivatives for the referred use.

Nothing in the prior art suggests the use of 1,3-oxazine derivatives as BACE inhibitors for the treatment of diseases like Alzheimer's and diabetes, let alone the presently claimed 2-amino 1,3-oxazine of formula (I).

Additionally, it is acknowledged that structural changes within the main core of a molecule may lead to significant variations in its original activity in terms of an enhancement, decrease or a complete loss thereof. In the present case, the 1,3- and 1,4-oxazine heterocyclic cores convey different stereoelectronic properties, which can influence the biological activities of the resulting molecules. Nothing in the available prior art provides a hint to the skilled person to modify the 1,3-oxazine core into a 1,4-oxazine ring and expect similar biological properties in the resulting molecules.

The subject-matter of present claims 1-28 can therefore be regarded as involving an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Re Item VI

Certain documents cited

The following documents claim a priority right earlier than the priority date claimed by the present application although they have been published later than said priority date. Their content will become relevant for the issue of novelty (Article 54(3) EPC) should the applicant decide to proceed with the patent application in regional phase before the European Patent Office:

D3 WO 2011/070029 A1 (2011-06-16)

D4 WO 2011/069934 A1 (2011-06-16)

D5 WO 2011/071135 A1 (2011-06-16)

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The subject-matter of claim 28 does not fulfil the requirements of Article 6 PCT because of the following reasons:

- a. it does not comprise a technical feature
- b. its category is not clear: A claim should refer to an entity (e.g. a product) or an activity (e.g. process, use method); it is not clear to which category the term "invention" has to be attributed; it might be understood, that "invention" designates both the products as the methods claimed in which case claim 28 would belong two different categories at the same time which is not permissible, and
- c. the term "invention" has per se no technical meaning a skilled reader would understand.

Present claim 16 has been drafted as a "product-by-process" claim. However, it is noted that such claims are construed as being directed to the compound as such, irrespective of the method of producing it.

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in documents D1-D5 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

The subject-matter of process claim 15 is unclear in the sense of Article 6 PCT since the compound of formula (I') cannot be reacted with a compound of formula (I) to afford the desired compounds.

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

2004 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 creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

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

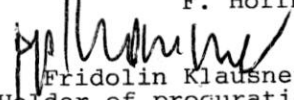
Dado y firmado

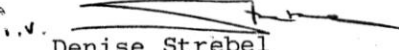
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial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

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

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

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


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strébel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

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

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

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

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

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

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

Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Pro.

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

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

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. R. Kuch

3. in his/her function as Att. Noller

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified

18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle)

6. on

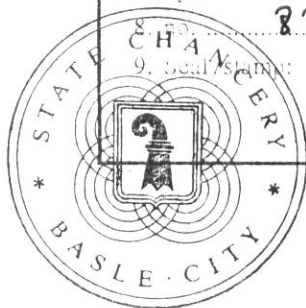
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

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

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

[Signature]



Repertorio No. 58604

AUTENTICACION DE FIRMA

REPUBBLICA ITALIANA

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

En Siena, en mi despacho, 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.

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

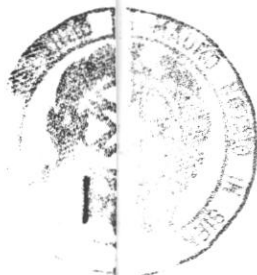
de
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes de
domiciliada en la ciudad de
, legalmente constituida para un
período de duración que aún no ha terminado, que
ejerce su objeto social; conforme a las leyes de

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.

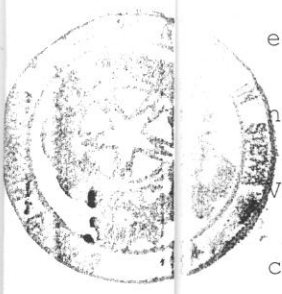
N. 58604 Repertorio

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 413/12 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/5355 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/060457

(22) International Filing Date:

4 June 2012 (04.06.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11169007.9 7 June 2011 (07.06.2011) 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) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **WOLTERING, Thomas** [DE/DE]; Jaegerhaeusleweg 57, 79104 Freiburg (DE).

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

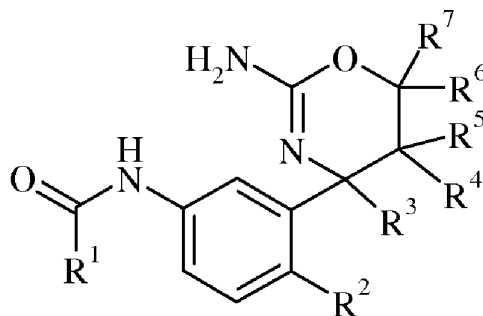
Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

(54) Title: HALOGEN-ALKYL-1,3 OXAZINES AS BACE1 AND/OR BACE2 INHIBITORS



(I)

(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 27483 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2012/060457	International filing date (<i>day/month/year</i>) 04/06/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 07/06/2011
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/EP2012/060457

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/12 A61K31/5355 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 A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2011/046122 A1 (ANDREINI MATTEO [IT] ET AL) 24 February 2011 (2011-02-24) See general formula (I) in claim 1; the examples	1-28
A	----- WO 2006/034093 A2 (LILLY CO ELI [US]; DURHAM TIMOTHY BARRETT [US]; HAHN PATRIC JAMES [US]) 30 March 2006 (2006-03-30) See general formula (I) in claim 1	1-28
X,P	----- WO 2011/070029 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BANNER DAVID [CH]; HILPERT HANS [CH]; MAUSER H) 16 June 2011 (2011-06-16) the whole document ----- -/--	1-28



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 July 2012

Date of mailing of the international search report

16/07/2012

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

Menchaca, Roberto

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/060457

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 2011/069934 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; SIENA BIOTECH SPA [IT]; BANNER DAVID [CH]; GUB) 16 June 2011 (2011-06-16) the whole document -----	1-28
X,P	WO 2011/071135 A1 (SHIONOGI & CO [JP]; MASUI MORIYASU [JP]; HORI AKIHIRO [JP]) 16 June 2011 (2011-06-16) the whole document -----	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/060457

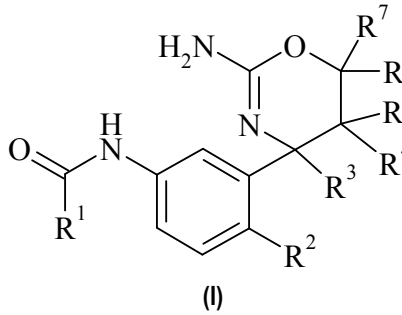
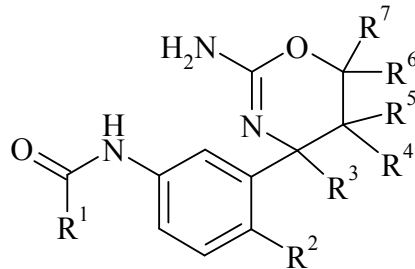
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011046122 A1	24-02-2011	AR 077935 A1	05-10-2011
		AU 2010285005 A1	09-02-2012
		CA 2768341 A1	24-02-2011
		EP 2467368 A1	27-06-2012
		TW 201111373 A	01-04-2011
		US 2011046122 A1	24-02-2011
		WO 2011020806 A1	24-02-2011

WO 2006034093 A2	30-03-2006	AR 051293 A1	03-01-2007
		CA 2577799 A1	30-03-2006
		EP 2091928 A2	26-08-2009
		JP 2008513539 A	01-05-2008
		PE 06922006 A1	19-07-2006
		SV 2006002232 A	25-05-2006
		US 2007225267 A1	27-09-2007
		WO 2006034093 A2	30-03-2006

WO 2011070029 A1	16-06-2011	AR 079334 A1	18-01-2012
		TW 201125863 A	01-08-2011
		US 2011144098 A1	16-06-2011
		WO 2011070029 A1	16-06-2011

WO 2011069934 A1	16-06-2011	AR 079327 A1	18-01-2012
		CA 2776727 A1	16-06-2011
		TW 201124408 A	16-07-2011
		US 2011144097 A1	16-06-2011
		WO 2011069934 A1	16-06-2011

WO 2011071135 A1	16-06-2011	TW 201127833 A	16-08-2011
		WO 2011071135 A1	16-06-2011

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN 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: 20-11-13		 (I)	
(51) Clasificación Internacional: C07D 413/12			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Y SIENA BIOTECH S.P.A			
(72) Inventor(es): WOLTERING, Thomas.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 11169007.9	(32) Fecha 07-06-11	(33) País EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-01-14		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 13-12-12	
Fecha de presentación de la solicitud: 04-06-12		No. Publicación: WO 2012/168164 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2012/060457			
(54) Título: HALOGENOALQUIL-1,3-OXAZINAS COMO INHIBIDORES DE LA 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: Química Farmacéutica. Compuestos heterocíclicos para el control o la prevención de enfermedades como la enfermedad de Alzheimer y la diabetes de tipo 2.			

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN 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: 20-11-13		
(51) Clasificación Internacional: C07D 413/12			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Y SIENA BIOTECH S.P.A			
(72) Inventor(es): WOLTERING, Thomas.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	11169007.9	07-06-11	EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-01-14		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 13-12-12	
Fecha de presentación de la solicitud: 04-06-12		No. publicación: WO 2012/168164 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2012/060457			
(54) Título: HALOGENOALQUIL-1,3-OXAZINAS COMO INHIBIDORES DE LA BACE1 Y/O BACE2.			

TRADUCCION OFICIAL No. 2013-11-15-654
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Caso 27483

Traspaso

Fotocopia fiel

Yo/Nosotros, el suscrito

Thomas Woltering, químico, ciudadano alemán

Jaegerrhaeusleweg 57

D-79104 Freiburg, Alemania

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

Halógeno-alkuil-1,3-Oxazinas como inhibidores de la Bace 1 y/o Bace 2

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

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
27483 EP	07.06.2011	11169007.9

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)

Siena Biotech S.p.A.
Strada del Petriccio e Belriguardo 35
I-53100 Siena (Italia)

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

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

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

Se requiere notariación

Firmado en Basilea, Suiza, el 29 de junio de 2011

(firma: ilegible) Thomas Woltering

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de la persona anteriormente nombrada

Thomas Woltering, químico

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

Basilea, Suiza, 6 de julio de 2011

No. 9300

Sello Notarial

Cancillería de Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea

(firma: ilegible)

Hanna Lauener

Aceptamos este traspaso
Basilea, Suiza, este día 12 de julio de 2011
F. Hoffmann-La Roche AG
(firma: Ilegible) (firma: Ilegible)
Antonio Natoli Denise Strebel
Titular del poder Mandatario

Aceptamos este traspaso
Siena, Italia, este día 26 de julio de 2011
Siena Biotech S.p.A.
(firma: Ilegible)

Fotocopia fiel:

Basilea (Suiza), este día 17 (diecisiete) de octubre de 2013 (dos mil trece).

Oblea notarial

BV 916/2013

(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 11.10.2013 |
| 7. por la Oficina de Legalizaciones del Cantón de la Ciudad de Basilea | |
| 8. No. 15967 | Impuesto CHF 20.00 |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma: (ilegible) |
| Legalizaciones | Hanna Lauener |
| Cantón de la Ciudad de Basilea | |

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 15 de noviembre 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

I/WE, the undersigned

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

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

Halogen-alkyl-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>
27483 EP	07.06.2011	11169007.9

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)

Siena Biotech S.p.A.
Strada del Petriccio e Belriguardo 35
I-53100 Siena (Italy)

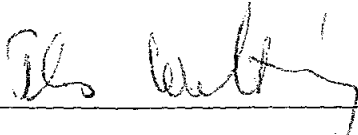
The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

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

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

Notarization required

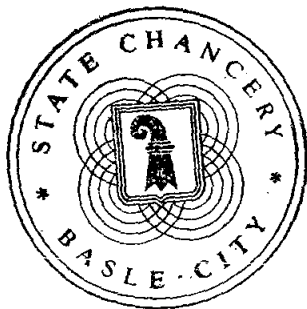
Signed at Basel, Switzerland on June 29, 2011


Thomas Woltering

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Thomas Woltering, chemist



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

Basle, Switzerland

No.

6. Juli 2011
9300

State Chancery of the
Canton of Basle-City

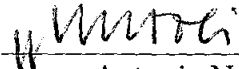

Hanna Lauener

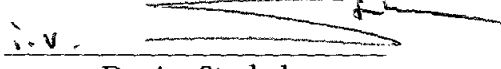
We accept this assignment

Basle, Switzerland, this

12th day of July 2011

F. Hoffmann-La Roche AG


Antonio Natoli
Holder of procuration

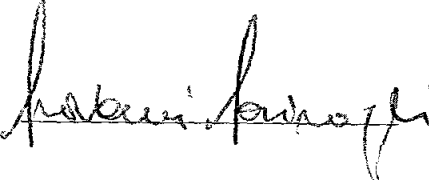

Denise Strebel
Mandatory

We accept this assignment

Siena, Italy, this

26th day of July 2011

Siena Biotech S.p.A.



For true photocopy:

Basel (Switzerland), this 17th (seventeenth) day of October 2013 (two thousand and thirteen).

Handwritten signature

BY 016/2013

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 **21.10.2013**

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

8. No. / Nr. **15967** tax / Taxe **CHF 20.00**

9. stamp/seal
Stempel/Siegel

10. Signature **Hanna Lauener**
Unterschrift

Handwritten signature of Hanna Lauener

