

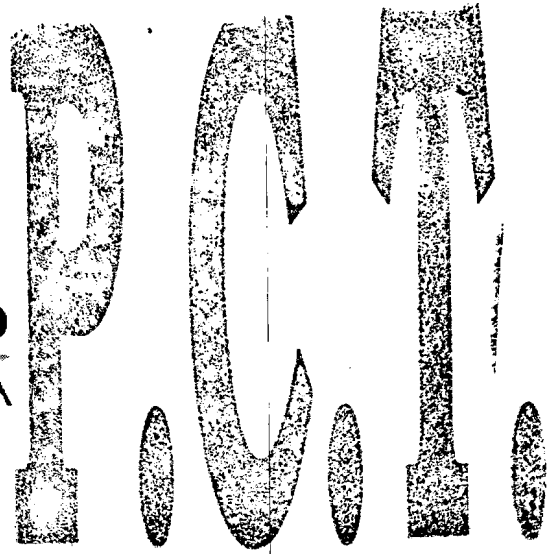


No. 13-205187- -00000-0000

Fecha: 2013-08-29 15:38:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **“DERIVADOS DE 3,4-DIHIDROPIRROLO[1,2-
a]PIRAZIN-1-ILAMINA ÚTILES COMO INHIBIDORES
DE BETA-SECRETASA (BACE)”**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 487/04**

71. SOLICITANTE **JANSSEN PHARMACEUTICA NV**

DOMICILIO **BEERSE, BÉLGICA.**

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

22. BOGOTÁ, D.C. **29 AGO 2013**



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-205187- -00000-0000

Fecha: 2013-08-29 15:38:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

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/EP2012/053863	Fecha 07/03/12
Publicación Internacional No.		WO 2012/120023 A1	Fecha 13/09/12
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION:		
"DERIVADOS DE 3,4-DIHIDROPIRROLO[1,2-a]PIRAZIN-1-ILAMINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE BETA-SECRETASA (BACE)"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 487/04			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
4.	JANSSEN PHARMACEUTICA NV		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica		No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD Beerse		E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Bélgica
PAÍS DE RESIDENCIA Bélgica			
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. TRABANCO-SUÁREZ		Andrés, Avelino	España
2. DELGADO-JIMÉNEZ		Francisca	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
España		Toledo	c/o Janssen-Cilag S.A., Calle Jarama, 75, Poligono Industrial, E-45007 Toledo, España.
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 LLOREDICAURTE		NOMBRES ALICIA	IDENTIFICACIÓN C.C 39.690.713 T.P.53.215
DIRECCIÓN Calle 72 No 5-83 Piso 5to		No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD Bogotá		E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS Colombia		No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Oficina Europea de Patentes		EP	11157418.2	11/03/09
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° 13-0067450	Fecha 08/07/2013	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en castellano				
1. ☒ Descripción N° de folios: 90		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 9		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
-

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0067450

Bogotá D.C., Julio 08 de 2013 - 16:45:29

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	561170293	08/07/2013	8.680.000.00

*** 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. 13-205187- -00000-0000

Fecha: 2013-08-29 15:38:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

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

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

, Julio 8 de 2013 - 16:45:34

Fecha: 2013-08-29 15:38:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO I

☐
☐
☐
☐
☐

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

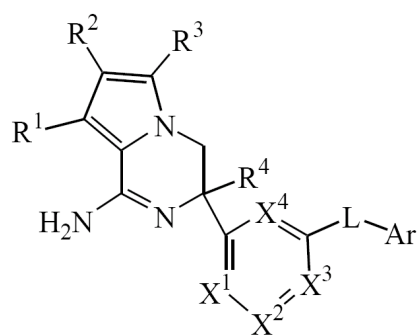
Completa ☐ Incompleta ☐

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

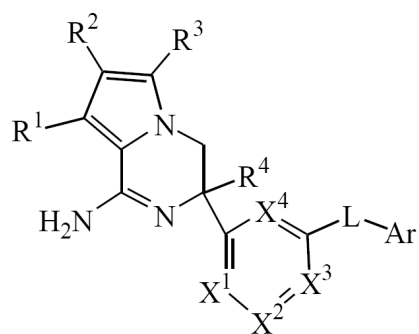
☐
☐
☐
☐

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

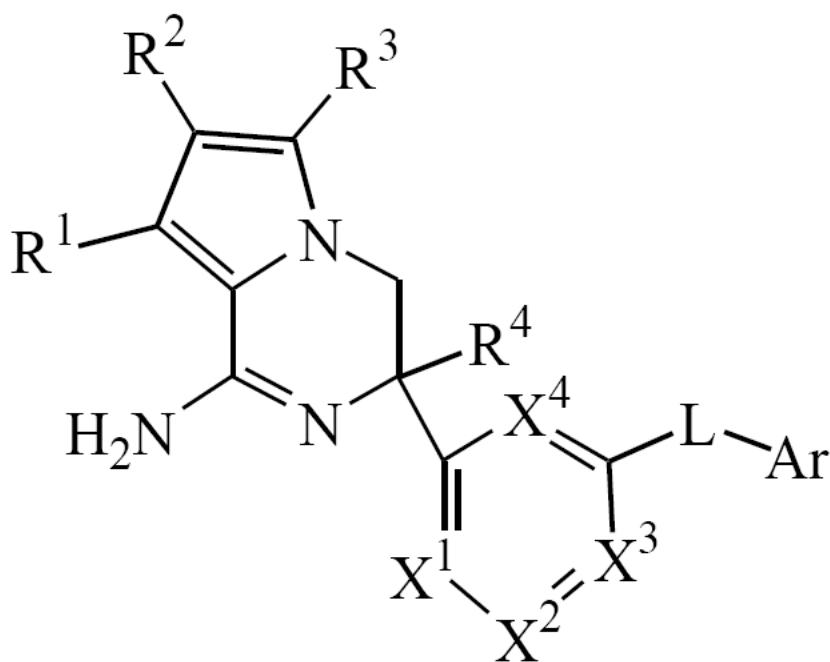
Completa ☐ Incompleta ☐



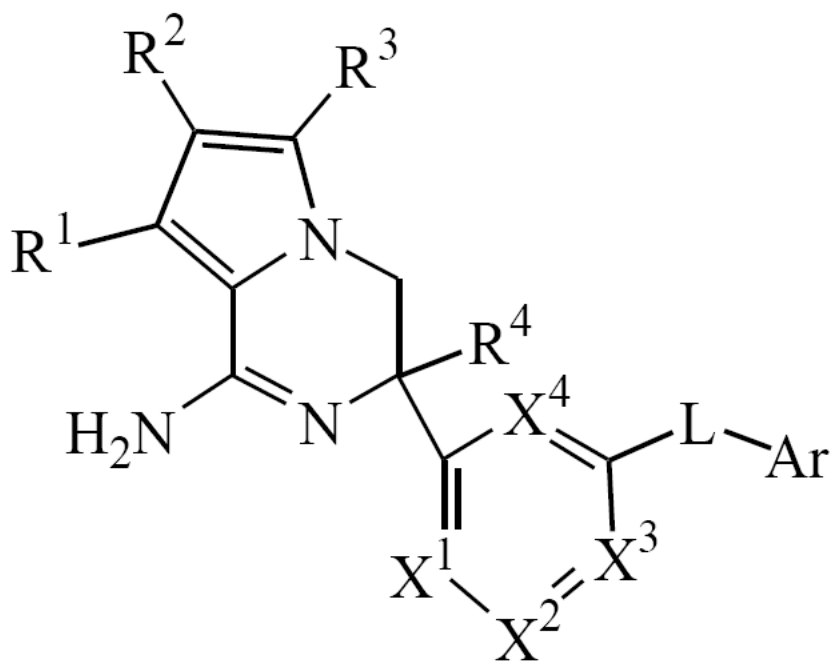
I



I



I



I

DERIVADOS DE 3,4-DIHIDROPIRROLO[1,2-a]PIRAZIN-1-ILAMINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE BETA-SECRETASA (BACE)

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

10

15

La presente invención se refiere a derivados de 3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1-ilamina como inhibidores de beta-secretasa, conocida también como la enzima que escinde la proteína precursora de amiloide por el sitio beta, BACE, BACE1, Asp2 o memapsina 2. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a procesos para preparar tales compuestos y composiciones, y al uso de tales compuestos y composiciones para prevenir y tratar trastornos en los que participa la beta-secreta, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), el deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con el accidente cerebrovascular, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson o demencia asociada con beta-amiloides.

20

SECTOR: Química Farmacéutica. Compuestos heterocíclicos, los cuales son inhibidores de beta-secretasa (BACE) y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades como demencia, enfermedad de Alzheimer (EA), entre otras.

25

30

DERIVADOS DE 3,4-DIHIDROPIRROLO[1,2-a]PIRAZIN-1-ILAMINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE BETA-SECRETASA (BACE)

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de 3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1-ilamina como inhibidores de beta-secretasa, conocida también como la enzima que escinde la proteína precursora de amiloide por el sitio beta, BACE, BACE1, Asp2 o memapsina 2. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a procesos para preparar tales compuestos y composiciones, y al uso de tales compuestos y composiciones para prevenir y tratar trastornos en los que participa la beta-secretasa, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), el deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con el accidente cerebrovascular, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson o demencia asociada con beta-amiloides.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

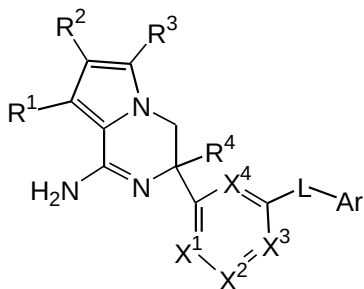
La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa asociada con el envejecimiento. Los pacientes con EA padecen deficiencias cognitivas y pérdidas de memoria, así como también problemas conductuales tales como la ansiedad. Más del 90% de las personas que padecen EA presentan una forma esporádica del trastorno mientras que menos del 10% de los casos son hereditarios o familiares. En los Estados Unidos, aproximadamente 1 de cada 10 personas con una edad de 65 años padecen EA mientras que con 85 años, 1 de cada 2 individuos padecen EA. La esperanza de vida media desde el diagnóstico inicial es de 7-10 años, y los pacientes con EA requieren asistencia continua ya sea en una residencia con asistencia especializada, lo cual tiene un costo muy elevado, o por miembros de la familia. Debido a que cada vez hay más ancianos en la población, la EA es un problema médico cada vez más importante. Las terapias disponibles en la actualidad para la EA simplemente tratan los síntomas de la enfermedad e incluyen inhibidores de acetilcolinesterasa para mejorar las propiedades

cognitivas, así como también ansiolíticos y antipsicóticos para controlar los problemas conductuales asociados con esta enfermedad.

Las características patológicas distintivas en el cerebro de los pacientes con EA son ovillos neurofibrilares que se generan por hiperfosforilación de la proteína tau y placas amiloides que se forman por agregación del péptido beta-amiloide 1-42 (Abeta 1-42). El Abeta 1-42 forma oligómeros y después fibrillas y, en último lugar, placas amiloides. Se cree que los oligómeros y las fibrillas son especialmente neurotóxicos y pueden provocar la mayor parte del daño neurológico asociado con la EA. Los agentes que previenen la formación de Abeta 1-42 presentan el potencial de ser agentes modificadores de la enfermedad para tratar la EA. El Abeta 1-42 se genera a partir de la proteína precursora de amiloide (APP), constituida por 770 aminoácidos. El extremo *N*-terminal de Abeta 1-42 es escindido por la beta-secretasa (BACE), y a continuación la gamma-secretasa escinde el extremo C-terminal. Además de Abeta 1-42, la gamma-secretasa también libera Abeta 1-40 que es el producto de escisión predominante así como también Abeta 1-38 y Abeta 1-43. Estas formas de Abeta también se pueden agregar para formar oligómeros y fibrillas. Por lo tanto, cabría esperar que los inhibidores de BACE prevengan la formación de Abeta 1-42 así como también Abeta 1-40, Abeta 1-38 y Abeta 1-43, y podrían ser agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento de la EA.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



o un tantómero o forma estereoisomérica de este, donde

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-3} , mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}) y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^4 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-3} , metoximetilo, cicloalquilo C_{3-6} , mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}), homoarilo y heteroarilo;

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 son independientemente $C(R^5)$ o N, siempre que no más de dos de ellos representen N; R^5 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-3} , mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}) y cicloalquilo C_{3-6} ;

L es un enlace o -NHCO-;

Ar es homoarilo o heteroarilo;

donde homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}), mono- y polihalo(alquilo C_{1-3});

heteroarilo se selecciona del grupo constituido por piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo y oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}), mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}); o

una sal de adición o un solvato de este.

Una composición farmacéutica que comprenda un portador farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos anteriormente es ilustrativa de la invención. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica preparada mezclando cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable. Como ilustración de la invención se encuentra un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

Como ejemplo de la invención se encuentran métodos para tratar un trastorno mediado por la enzima beta-secretasa, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

Como ejemplo adicional de la invención se encuentran métodos para inhibir la enzima beta-secretasa, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

Un ejemplo de la invención es un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo constituido por la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con el accidente cerebrovascular, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloides, preferentemente la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

Otro ejemplo de la invención es cualquiera de los compuestos descritos anteriormente para utilizar en el tratamiento de: (a) enfermedad de Alzheimer, (b) deterioro cognitivo leve, (c) senilidad, (d) demencia, (e) demencia con cuerpos de Lewy, (f) síndrome de Down, (g) demencia asociada con el accidente cerebrovascular, (h) demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y (i) demencia asociada con beta-amiloides, en un sujeto que lo necesite.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como los definidos anteriormente en la presente y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos. Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la enzima beta-secretasa (conocida también como la enzima que escinde la proteína precursora de amiloide por el sitio beta, BACE, BACE1, Asp2 o memapsina 2), y son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer,

deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia asociada con el accidente cerebrovascular, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloides, preferentemente la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo leve o la demencia, más preferentemente la enfermedad de Alzheimer.

En una realización de la invención, R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-3} , mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}) y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^4 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}), homoarilo y heteroarilo;

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 son independientemente $C(R^5)$ o N, siempre que no más de dos de ellos representen N; R^5 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-3} , mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}) y cicloalquilo C_{3-6} ;

L es un enlace o $-NHCO-$;

Ar es homoarilo o heteroarilo;

donde homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}), mono- y polihalo(alquilo C_{1-3});

heteroarilo se selecciona del grupo constituido por piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo y oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}), mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}); o

una sal de adición o un solvato de este.

En una realización de la presente invención, R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-3} ;

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 son independientemente $C(R^5)$ donde cada R^5 se selecciona entre hidrógeno y halo;

L es un enlace o $-NHCO-$;

Ar es homoarilo o heteroarilo;

donde homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃ y polihalo(alquiloxi C₁₋₃);

heteroarilo se selecciona del grupo constituido por piridilo, pirimidilo y pirazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃ y polihalo(alquiloxi C₁₋₃); o

una sal de adición o un solvato de este.

En otra realización de la presente invención, R¹, R² y R³ son hidrógeno;

X¹ es CF;

X², X³, X⁴ son CH;

L es un enlace o -NHCO-; Ar es homoarilo o heteroarilo;

donde homoarilo es fenilo sustituido con cloro;

heteroarilo se selecciona del grupo constituido por piridilo y pirimidilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por cloro, fluoro, ciano, metilo y metoxi; o

una sal de adición o un solvato de este.

En otra realización, el átomo de carbono sustituido con R⁴ tiene la configuración *R*.

En una realización de la invención, R¹ y R³ son hidrógeno, R² es hidrógeno, fluoro o trifluorometilo;

R⁴ es metilo o difluorometilo;

X¹ es CH o CF;

X², X³ y X⁴ son CH;

L es -NHCO-;

Ar es 5-cloropiridin-2-ilo, 5-cianopiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-ciano-3-fluoropiridin-2-ilo, 5-metoxipirazin-2-ilo o 1-difluorometilpirazol-3-ilo; o

una sal de adición o un solvato de este.

DEFINICIONES

“Halo” debe denotar fluoro, cloro y bromo; “alquilo C₁₋₃” debe denotar un grupo alquilo saturado lineal o ramificado que contiene 1, 2 o 3 átomos de carbono, p. ej., metilo, etilo, 1-propilo y 2-propilo; “alquiloxi C₁₋₃” debe denotar un radical éter donde el alquilo C₁₋₃ es como se ha definido anteriormente; “mono- y polihalo(alquilo C₁₋₃)” debe denotar alquilo C₁₋₃ como se ha definido anteriormente, sustituido con 1, 2, 3 o, cuando sea posible, más átomos halógenos como los definidos anteriormente; “mono- y polihalo(alquiloxi C₁₋₃)” debe denotar un radical éter donde el mono- y polihalo(alquilo C₁₋₃) es como se ha definido anteriormente; “cicloalquilo C₃₋₆” debe denotar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; “cicloalcanodiilo C₃₋₆” debe denotar un radical bivalente tal como ciclopropanodiilo, ciclobutanodiilo, ciclopentanodiilo y ciclohexanodiilo.

El término "sujeto", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, aún más preferentemente un ser humano, que es o que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

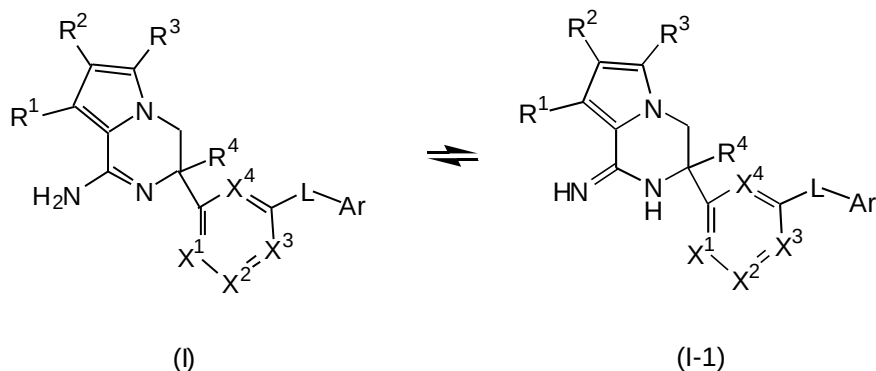
La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad de compuesto o agente farmacéutico activo que estimula la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, la cual un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario desea obtener, que incluye aliviar los síntomas de la enfermedad o trastorno que esté siendo tratado.

Se pretende que el término "composición", tal como se utiliza en la presente, abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Anteriormente y en lo sucesivo en la presente, se pretende que la expresión "compuesto de fórmula (I)" incluya las sales de adición, los solvatos y los estereoisómeros de este.

Las expresiones “estereoisómeros” o “formas estereoquímicamente isoméricas” se utilizan de forma indistinta anteriormente y en lo sucesivo en la presente.

Los compuestos de fórmula (I) coexisten en un equilibrio dinámico con los compuestos de fórmula (I-1).



La invención incluye todos los estereoisómeros del compuesto de fórmula (I) ya sea como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares el uno del otro no superponibles. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica. Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, que no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración *E* o *Z*. Si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración *cis* o *trans*. Por lo tanto, la invención incluye los enantiómeros, diastereómeros, racematos isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de estos.

La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica como *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconozca se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hagan rotar la luz polarizada plana.

Cuando se identifica un estereoisómeros específico, esto quiere decir que dicho estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado con menos de un 50%, preferentemente menos de un 20%, más preferentemente menos de un 10%, incluso más preferentemente menos de un 5%, en particular menos de un 2% y aún más preferentemente menos de 1% de los otros isómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (*R*), esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (*S*); cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como *E*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero *Z*; cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como *cis*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero *trans*.

Es más, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y, como tales, se pretende que queden incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y también se pretende que tales solvatos queden incluidos dentro del alcance de esta invención.

Para el uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" atóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen las sales de adición de ácido que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la presente invención contienen un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de estos pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej., sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p. ej., sales de calcio

o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, p. ej., sales de amonio cuaternario.

Los ácidos representativos que se pueden utilizar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante, los siguientes: ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido *L*-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4- acetamidobenzoico, ácido (+)-camfórico, ácido camforsulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido beta-oxoglutarico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidrox-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluorometilsulfónico y ácido undecilénico. Las bases representativas que se pueden utilizar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante, las siguientes: amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, dimetiletanolamina, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, etilenodiamina, *N*-metilglucamina, hidrabamina, 1*H*-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se generaron de acuerdo con las reglas de nomenclatura acordadas por el Chemical Abstracts Service.

A. Preparación de los compuestos finales

Procedimiento experimental 1

Los compuestos finales de acuerdo con la fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (II) con una fuente de amoníaco adecuada tal como, por ejemplo, cloruro de amonio o amoníaco acuoso, de acuerdo con el esquema de reacción (1), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, agua o metanol, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción, a 60-90 °C, por ejemplo, durante 4-100 horas. En el esquema de reacción (1), todas las variables se definen como en la fórmula (I).

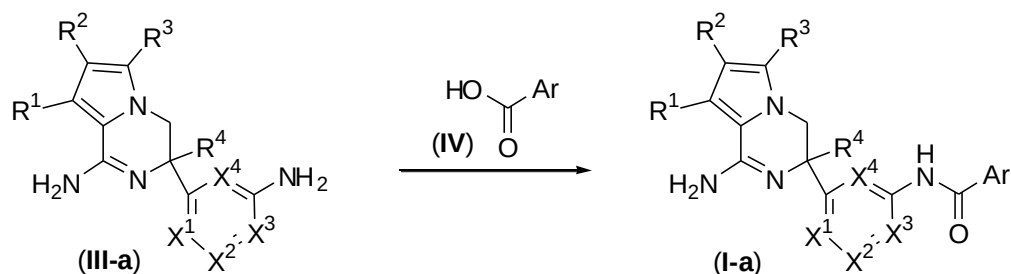


Esquema de reacción 1

Procedimiento experimental 2

Además, los compuestos finales de acuerdo con la fórmula (I-a), donde L es -NHCO-, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (III-a) con un compuesto intermedio de fórmula (IV) de acuerdo con el esquema de reacción (2), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de un agente de condensación tal como, por ejemplo, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, en

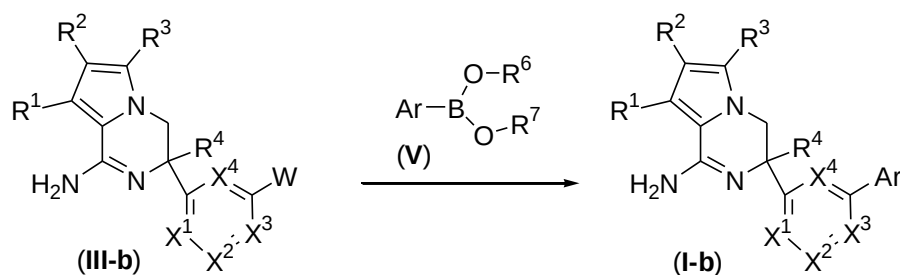
condiciones térmicas tal como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 25 °C, por ejemplo, durante 2 horas. En el esquema de reacción (2), todas las variables se definen como en la fórmula (I).



Esquema de reacción 2

Procedimiento experimental 3

Los compuestos finales de acuerdo con la fórmula (I-b), donde L es un enlace, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (III-b) con un intermedio de fórmula (V) de acuerdo con el esquema de reacción (3), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente inerte para la reacción adecuado o una mezcla de disolventes inertes tales como, por ejemplo, 1,4-dioxano/etanol, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, un complejo de Pd como catalizador tal como, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 80 °C, por ejemplo, durante 20 horas, o, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 150 °C durante 10-30 min con irradiación de microondas. En el esquema de reacción (3), todas las variables se definen como en la fórmula (I) y W es halo. R⁶ y R⁷ pueden ser hidrógeno o alquilo, o se pueden juntar para formar, por ejemplo, un radical bivalente de fórmula -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-.



Esquema de reacción 3

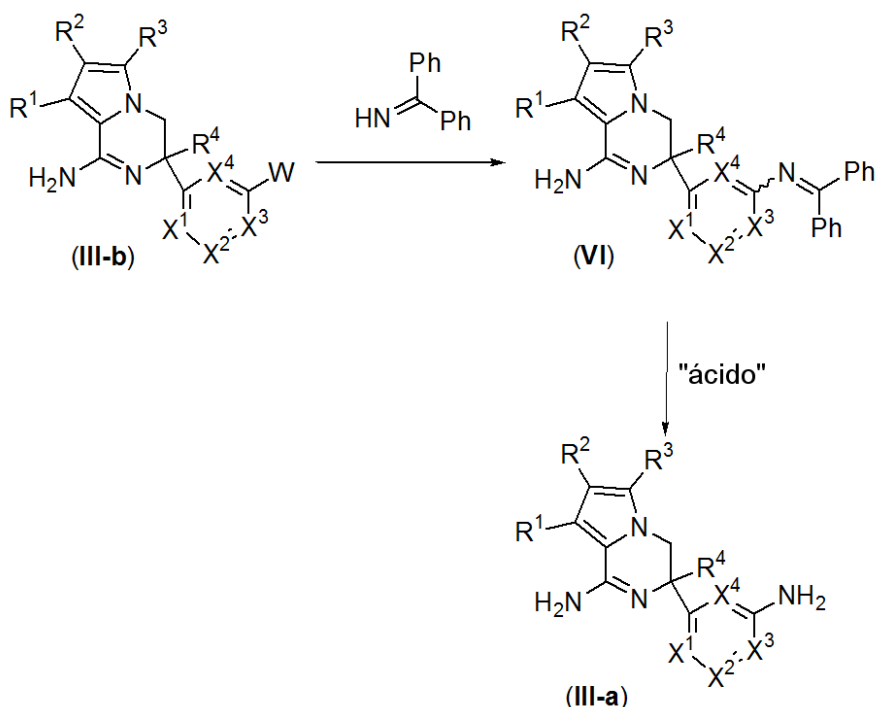
Muchos de los intermedios y materiales de partida de las preparaciones anteriores son compuestos conocidos que se pueden preparar de acuerdo con metodologías conocidas en la técnica para preparar dichos compuestos o compuestos similares, y algunos intermedios son nuevos. A continuación se describirán en la presente varios de estos métodos de preparación más detalladamente.

B. Preparación de los compuestos intermedios

Procedimiento experimental 4

Los intermedios de acuerdo con la fórmula (III-a) se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos intermedios de fórmula (III-b) mediante procedimientos de acoplamiento de tipo Buchwald-Hartwig conocidos en la técnica seguidos de hidrólisis ácida de acuerdo con el esquema de reacción (4). Dicho acoplamiento se puede llevar a cabo por tratamiento de los compuestos intermedios de fórmula (III-b) con imina benzofenónica en un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, *tert*-butóxido de sodio, un complejo de Pd como catalizador tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), en condiciones térmicas, tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 100 °C, por ejemplo, durante 2 horas. El compuesto intermedio resultante de fórmula (VI) se transformó a continuación en el compuesto intermedio de fórmula (III-a) por tratamiento con un ácido fuerte, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, en un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, alcohol isopropílico, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, a 25 °C, por ejemplo, durante 1 hora. Como alternativa, un intermedio de fórmula (III-a) se puede obtener en un paso a partir de un intermedio de fórmula (III-b), mediante un acoplamiento catalizado por cobre en presencia de azida sódica, un ligado para el cobre, tal como *N,N'*-dimetiletilenodiamina, una base adecuada, tal como carbonato de sodio, en un disolvente inerte para la reacción, tal como DMSO, en condiciones

térmicas tales como calentando la mezcla de reacción a 110 °C durante 25 horas. En el esquema de reacción (4), todas las variables se definen como en la fórmula (I) y W es halo.

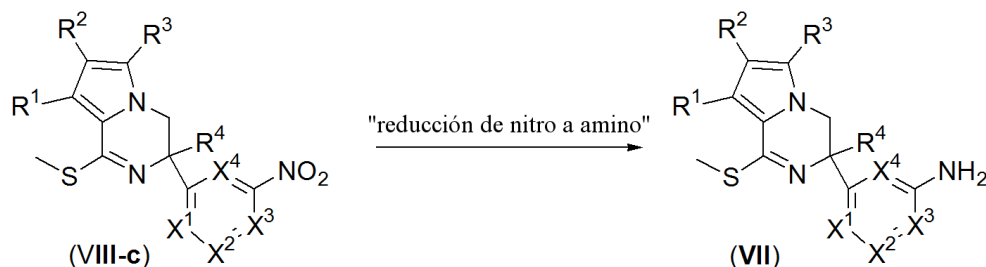


Esquema de reacción 4

Procedimiento experimental 5

Los intermedios de acuerdo con la fórmula (VII) se pueden preparar a partir de los correspondientes intermedios de fórmula (VIII-c) siguiendo procedimientos de reducción de nitro a amino conocidos en la técnica de acuerdo con el esquema de reacción (5). Por ejemplo, dicha reducción se puede llevar a cabo agitando los reactivos o haciéndolos pasar a través de un reactor de flujo en una atmósfera de hidrógeno y en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes, p. ej., metanol, etanol y similares, ésteres, p. ej., acetato de etilo y similares. Para incrementar la velocidad de dicha reacción de reducción puede ser conveniente elevar la temperatura y/o la presión de la mezcla de reacción. La hidrogenación adicional

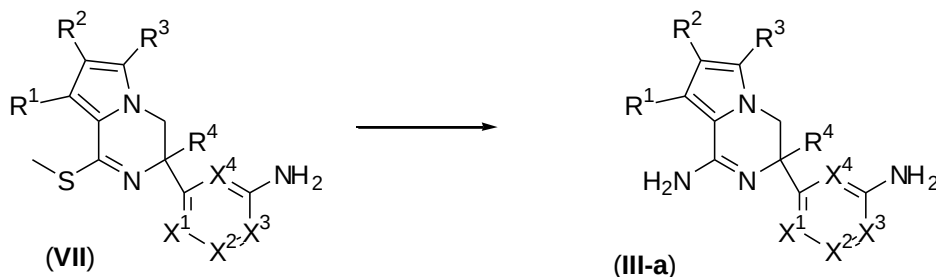
no deseada de ciertos grupos funcionales en los reactivos y los productos de reacción se puede evitar añadiendo un veneno catalítico tal como, por ejemplo, tiofeno y similares, a la mezcla de reacción. En el esquema de reacción (5), todas las variables se definen como en la fórmula (I).



Esquema de reacción 5

Procedimiento experimental 6

Los compuestos intermedios de fórmula (III-a) se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios de fórmula (VII) de acuerdo con el esquema de reacción (6). Dicha conversión se puede llevar a cabo convenientemente por tratamiento de dicho intermedio con una fuente de amoníaco tal como, por ejemplo, cloruro de amonio y amoníaco etanólico, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 80 °C, por ejemplo, durante 72 horas. En el esquema de reacción (6), todas las variables se definen como en la fórmula (I).

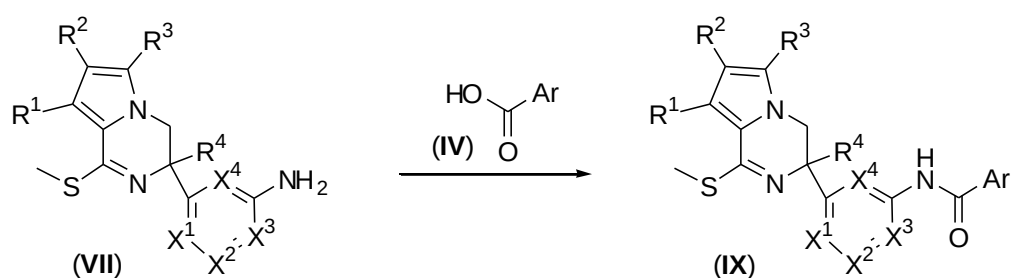


Esquema de reacción 6

Procedimiento experimental 7

Un intermedio de fórmula (IX), donde L es $-NHCO-$, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VII) con un

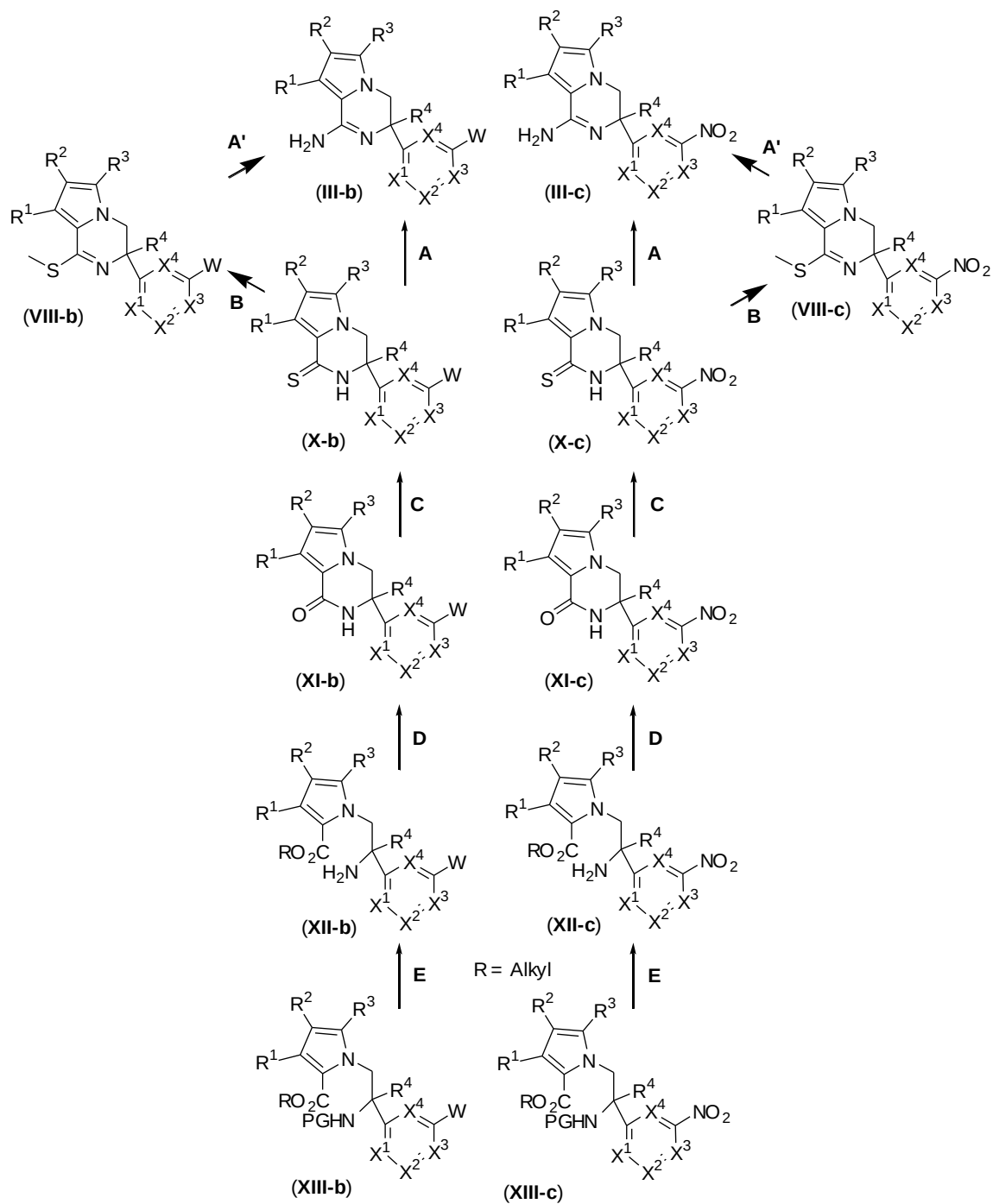
compuesto intermedio de fórmula (IV) de acuerdo con el esquema de reacción (7), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, metanol, en presencia de un agente de condensación tal como, por ejemplo, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, en condiciones térmicas tal como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 25 °C, por ejemplo, durante 3 horas. En el esquema de reacción (7), todas las variables se definen como en la fórmula (I).



Esquema de reacción 7

Procedimiento experimental 8

Los compuestos intermedios de fórmula (III-b) y (III-c) se pueden preparar por lo general mediante los pasos de reacción que se muestran en los siguientes esquemas de reacción (8) y (9).



Esquema de reacción 8

A: Conversión de tioamida en amidina

A': Conversión de metiltio en amino

B: Metilación del azufre

C: Conversión de amida en tioamida (tionación)

D: Ciclación**E: Eliminación de cualesquiera grupos protectores de *N***

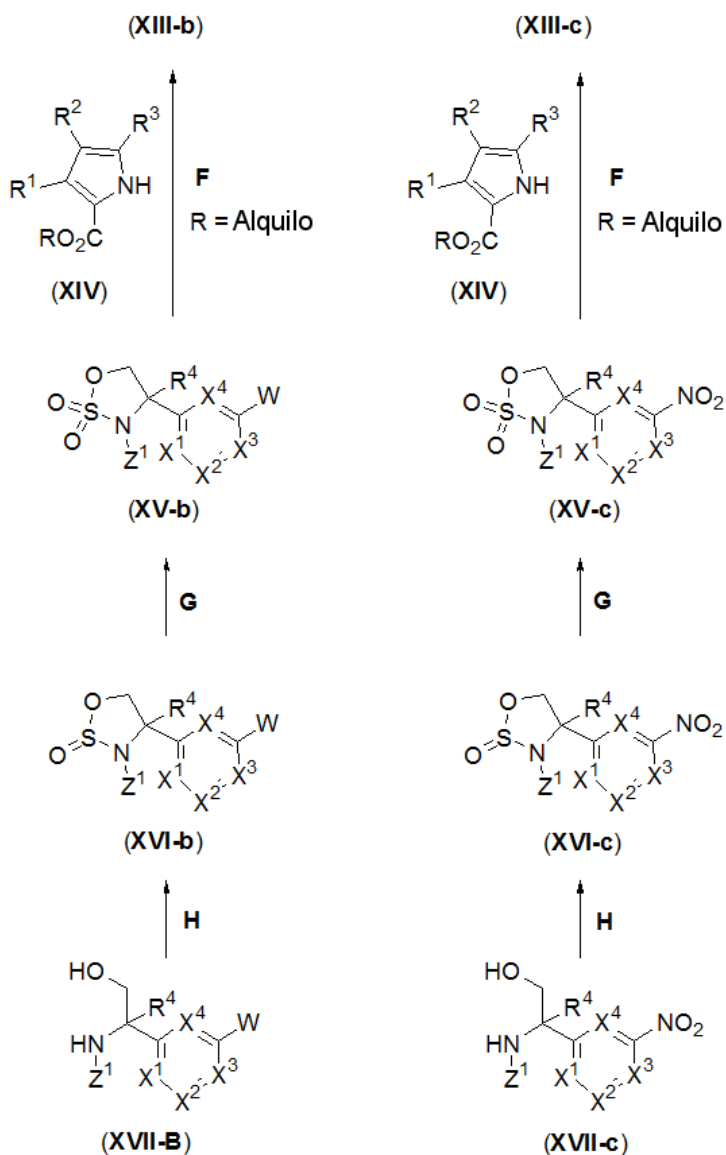
Los derivados amídicos del esquema de reacción (8) anterior se pueden preparar convenientemente a partir de los correspondientes derivados tioamídicos mediante procedimientos de conversión de tioamida en amidina conocidos en la técnica (paso de reacción A). Dicha conversión se puede llevar a cabo convenientemente por tratamiento de las tioamidas mencionadas con una fuente de amonio tal como, por ejemplo, cloruro de amonio o amoníaco acuoso, en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, agua o metanol y similares, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 60-90 °C, por ejemplo, durante 6-100 horas. En condiciones similares, los intermedios metilados (VIII-b) y (VIII-c) también se pueden convertir en las amidinas deseadas (paso de reacción A'). Los intermedios (VIII-b) y (VIII-c) se pueden preparar convenientemente a partir de las correspondientes tioamidas, disueltas en un disolvente adecuado, tal como acetona, en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, y un agente metilante, tal como yoduro de metilo, en condiciones térmicas tales como temperatura ambiente durante 3 horas (paso de reacción B).

Los derivados tioamídicos del esquema de reacción (8) anterior se pueden preparar a partir de derivados amídicos mediante procedimientos de tionación conocidos en la técnica (paso de reacción C). Dicha conversión se puede llevar a cabo convenientemente por tratamiento de las amidas mencionadas con un agente de tionación tal como, por ejemplo, pentasulfuro de fósforo o 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano [reactivo de Lawesson], en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano y similares, en presencia de una base adecuada como la piridina, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 50-100 °C, por ejemplo, durante 24 horas.

Los derivados amídicos de fórmula (XI-b) y (XI-c) del esquema de reacción (8) anterior se pueden preparar a partir de los correspondientes

compuestos intermedios de fórmula (XII-b) y (XII-c) mediante procedimientos de ciclación conocidos en la técnica (paso de reacción D). Dicha ciclación se puede llevar a cabo convenientemente por tratamiento de los compuestos intermedios de fórmula (XII-b) y (XII-c) con una base adecuada, tal como acetato de potasio o metóxido sódico, en un disolvente de reacción adecuado tal como, por ejemplo, etanol y similares, a una temperatura comprendida entre 55 °C y 100 °C, durante un periodo de tiempo determinado para asegurarse de que la reacción llegue a su fin.

Los compuestos intermedios de fórmula (XII-b) y (XII-c) del esquema de reacción (8) anterior se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos intermedios de fórmula (XIII-b) y (XII-c) por eliminación del grupo protector que se lleva a cabo de acuerdo con procesos conocidos en la técnica.

Procedimiento experimental 9Esquema de reacción 9

F: Alquilación

G: Oxidación de oxatiazolidina

H: Formación de oxatiazolidina

Los intermedios de acuerdo con la fórmula (XIII-b) y (XIII-c) del esquema de reacción (9) anterior se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos intermedios de fórmula (XV-b) y (XV-c), donde Z¹ es un grupo

protector de aminas tal como, por ejemplo, el grupo *tert*-butoxicarbonilo, mediante procedimientos de alquilación conocidos en la técnica (paso de reacción F). Dicha alquilación se puede llevar a cabo convenientemente por tratamiento de (XV-b) y (XV-c) respectivamente con los correspondientes compuestos intermedios de fórmula (XIV) en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio o carbonato de cesio, en un disolvente inerte adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, a una temperatura baja tal como, por ejemplo, 0 °C durante 30 minutos, y a continuación a una temperatura moderadamente elevada tal como, por ejemplo, 100 °C durante de 24 horas a 100 horas o, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 130 °C, por ejemplo, durante de 30 minutos a 45 minutos, con irradiación de microondas.

Los intermedios de acuerdo con la fórmula (XV-b) y (XV-c) del esquema de reacción (9) anterior se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos intermedios de fórmula (XVI-b) y (XVI-c) mediante procedimientos oxidativos conocidos en la técnica (paso de reacción G). Dicha oxidación se puede llevar a cabo convenientemente por tratamiento de los correspondientes compuestos intermedios de fórmula (XVI-b) y (XVI-c) con un agente oxidante tal como, por ejemplo, peryodato de sodio, en un disolvente inerte adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo/agua, en presencia de cloruro de rutenio (III) a una temperatura moderadamente elevada tal como, por ejemplo, 25 °C, por ejemplo, durante 2 horas.

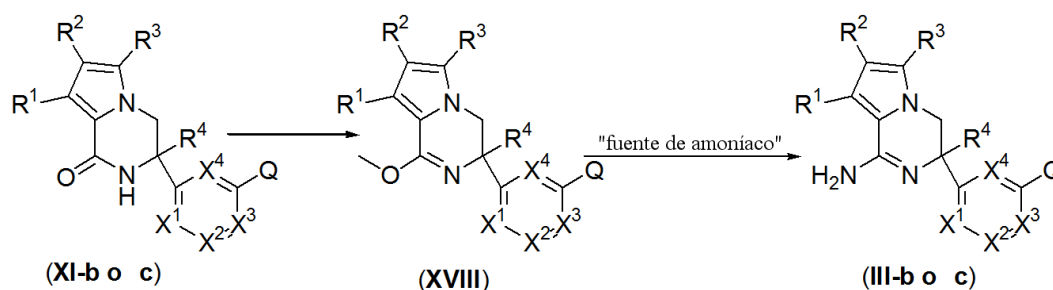
Los intermedios de acuerdo con la fórmula (XVI-b) y (XVI-c) del esquema de reacción (9) anterior se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos intermedios de fórmula (XVII-b) y (XVII-c) mediante procedimientos de formación de sulfamidatos conocidos en la técnica (paso de reacción H). Dicha transformación se puede llevar a cabo convenientemente por tratamiento de los correspondientes compuestos intermedios de fórmula (XVII-b) y (XVII-c) con cloruro de tienilo, en presencia de una base tal como, por ejemplo, piridina, en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo, a una temperatura baja tal como, por ejemplo, -

40 °C, por ejemplo, durante 30 minutos, y a continuación a una temperatura moderadamente elevada tal como, por ejemplo, 25 °C, por ejemplo, durante 24-72 horas.

Los compuestos intermedios de fórmula (XVII-b) y (XVII-c), donde Z^1 es un grupo protector de aminas tal como, por ejemplo, el grupo *tert*-butoxicarbonilo, se pueden preparar generalmente mediante procedimientos de tipo Strecker conocidos en la técnica los cuales se describen en la bibliografía.

Procedimiento experimental 10

Los compuestos intermedios de fórmula (XVIII), donde Q es halo o nitro, se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios de fórmula (XI-b) o (XI-c) de acuerdo con el esquema de reacción (14), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de un agente metilante tal como, por ejemplo, tetrafluoroborato de trimetiloxonio, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, a 25 °C, por ejemplo, durante 4 días. El intermedio (XVIII) se puede convertir a su vez en amidinas (III-b) y (III-c) por reacción con una fuente de amoníaco tal como, por ejemplo, cloruro de amonio y amoníaco etanólico, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 80 °C, por ejemplo, durante 36 horas. En el esquema de reacción (10), todas las variables se definen como en la fórmula (I) y Q es halo o nitro.



Esquema de reacción 10

FARMACOLOGÍA

Los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de estos inhiben BACE y, por lo tanto, pueden

ser útiles en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve (DCL), senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multiinfarto, síndrome de Down, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloides.

La invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), una forma estereoisomérica de este o una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable o un solvato de este, para su uso como medicamento.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), una forma estereoisomérica de este o una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable o un solvato de este, para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones seleccionadas del grupo constituido por EA, DCL, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multiinfarto, síndrome de Down, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloides.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), una forma estereoisomérica de este o una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable o un solvato de este, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cualquiera de los estados patológicos mencionados anteriormente en la presente.

En vista de la utilidad del compuesto de fórmula (I), se proporciona un método para tratar animales de sangre caliente, incluidos los seres humanos, que padezcan cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente, o un método para prevenir que los animales de sangre caliente, incluidos los seres humanos, padezcan cualquiera de tales enfermedades.

Tales métodos comprenden la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferentemente la administración oral, de una cantidad

eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma estereoisomérica de este, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o solvato de este, a un animal de sangre caliente, incluido un ser humano.

Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen comprendido entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferentemente antes de la administración. Tal como se describe a continuación en la presente, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos utilizando ingredientes conocidos y de los que se puede disponer fácilmente.

Los compuestos de la presente invención que pueden ser adecuados para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer o los síntomas de esta, se pueden administrar solos o combinados con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia combinada incluye la administración de una única formulación farmacéutica que contenga un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como también la administración del compuesto de fórmula (I) y cada uno de los agentes terapéuticos adicionales en su propia formulación farmacéutica independiente. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico se pueden administrar al paciente juntos en una única composición posológica oral, tal como un comprimido o cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones farmacéuticas orales independientes.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que la inhibición de la beta-secretasa es beneficiosa, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con el accidente cerebrovascular, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloides. Tales composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un

compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Aunque es posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El portador o diluyente debe ser “aceptable” en el sentido de que ha de ser compatible con los demás ingredientes de la composición y no ha de ser perjudicial para los receptores.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar mediante cualesquiera métodos conocidos en el campo de la farmacia. Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o en forma de sal de adición, como principio activo se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede tomar una gran variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran convenientemente en formas farmacéuticas unitarias adecuadas, preferentemente, para la administración sistémica tal como la administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica tal como por inhalación, un spray nasal, colirio o mediante una crema, gel, champú o similar. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en una forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más convenientes, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua esterilizada, al menos en su mayor parte,

aunque puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, para incrementar la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, solución glucosada o una mezcla de solución glucosada y salina. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares que sean adecuados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en porciones minoritarias, sin que dichos aditivos provoquen ningún efecto perjudicial para la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual o como una pomada.

Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias debido a su fácil administración y a la uniformidad de la dosis. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la descripción y en las reivindicaciones en la presente, se refieren a unidades físicas discretas adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociado con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos recubiertos y ranurados), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharas pequeñas, cucharadas y similares, y múltiplos segregados de estos.

La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, el alcance del trastorno y el estado físico general del paciente particular, así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando,

como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir e incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá entre un 0.05 y un 99% en peso, preferentemente entre un 0.1 y un 70% en peso, más preferentemente entre un 0.1 y un 50% en peso del principio activo, y entre un 1 y un 99.95% en peso, preferentemente entre un 30 y un 99.9% en peso, más preferentemente entre un 50 y un 99.9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

Los presentes compuestos se pueden utilizar para la administración sistémica tal como la administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica tal como por inhalación, un spray nasal, colirio o mediante una crema, gel, champú o similar. Los compuestos se administran preferentemente por vía oral. La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, el alcance del trastorno y el estado físico general del paciente particular, así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir e incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención.

La cantidad de un compuesto de fórmula (I) que se puede combinar con un material portador para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo particular de administración. Sin embargo, como norma general, las dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden contener, por ejemplo, preferentemente entre 0.1 mg y aproximadamente 1000

mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida es aquella comprendida entre 1 mg y aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida es aquella comprendida entre 1 mg y aproximadamente 300 mg. Una dosis unitaria incluso más preferida es aquella comprendida entre 1 mg y aproximadamente 100 mg. Tales dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día, pero preferentemente 1 o 2 veces al día, de modo que la dosis total para un adulto de 70 kg está comprendida en el rango de 0.001 y aproximadamente 15 mg por kilogramo de peso del sujeto por administración. Una dosis preferida es aquella comprendida entre 0.01 y aproximadamente 1.5 mg por kg de peso del sujeto por administración, y dicha terapia se puede prolongar durante varias semanas o meses y, en algunos casos, años. Sin embargo, se sobreentenderá que el nivel posológico específico para cualquier paciente particular dependerá de varios factores incluidos la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del individuo que esté siendo tratado; el tiempo y la vía de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que hayan sido administrados previamente; y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando, como bien sabrán los expertos en la técnica.

Puede ser necesario emplear dosis que no estén comprendidas en estos rangos en algunos casos como será evidente para los expertos en la técnica. Además, cabe destacar que el médico o profesional sanitario responsable del tratamiento sabrá cómo y cuándo comenzar, interrumpir, ajustar o finalizar la terapia teniendo en cuenta la respuesta del paciente individual.

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren el alcance de la presente invención, pero sin limitarla.

Parte experimental

En lo sucesivo en la presente, "AcOH" significa ácido acético, "AcOEt" significa acetato de etilo, "DCM" significa diclorometano, "DIPE" significa éter diisopropílico, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida, "DMSO" significa sulfóxido de dimetilo, "Et₂O" significa éter dietílico, "Et₃N" significa trietilamina, "EtOH"

significa etanol, "MeCN" significa acetonitrilo, "DCE" significa 1,2-dicloroetano, "MeOH" significa metanol, "p.f." significa punto de fusión, "rac" significa racémico, " t_R " significa tiempo de retención, "THF" significa tetrahidrofurano, " K_2CO_3 " significa carbonato de potasio, " NH_3 " significa amoníaco, " NH_4Cl " significa cloruro de amonio, "HCl" significa ácido clorhídrico, " Na_2SO_4 " significa sulfato de sodio, " $NaHCO_3$ " significa bicarbonato de sodio, " $KHSO_4$ " significa hidrogenosulfato de potasio, " $MgSO_4$ " significa sulfato de magnesio, " H_2O " significa agua, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "sat." significa saturado, "ac." significa acuoso, "min" significa minutos, " $Pd_2(dba)_3$ " significa tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), " $Pd(PPh_3)_4$ " significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), "BINAP" significa 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, "TBAF" significa fluoruro de tetrabutilamonio, "NaH" significa hidruro sódico, "DDQ" significa 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, "DBU" significa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

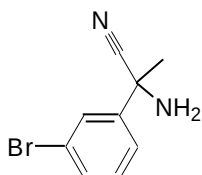
Las reacciones asistidas por microondas se realizaron en un reactor monomodal: Reactor de microondas Emrys™ Optimizer (Personal Chemistry A.B., en la actualidad Biotage).

Las reacciones de hidrogenación se llevaron a cabo en un hidrogenador de flujo continuo H-CUBE® de ThalesNano Nanotechnology Inc.

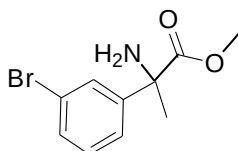
La cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) utilizando disolventes aptos para el uso como reactivos. La cromatografía en columna abierta se llevó a cabo en gel de sílice, con un tamaño de partícula = 60 Å, malla = 230-400 (Merck), mediante técnicas estándar. La cromatografía en columna flash (instantánea) se llevó a cabo utilizando cartuchos listos para conectarlos de Merck, en gel de sílice irregular, con un tamaño de partícula = 15-40 μm (columnas flash desechables de capa normal), en un sistema SPOT o LAFLASH de Armen Instrument.

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro 341 de Perkin-Elmer con una lámpara de sodio y se presentan como se indica a continuación: $[\alpha]^\circ (\lambda, c \text{ g/100 mL, disolvente, } T^\circ C)$.

A. Preparación de los intermedios

Ejemplo A1Preparación del **intermedio A1**:

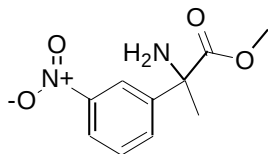
Se añadió cianuro de trimetilsililo (20 g, 200 mmol) a una solución agitada de 3-bromoacetofenona (20 g, 100 mmol) y NH_4Cl (11 g, 200 mmol) en NH_3/MeOH (400 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. A continuación, el disolvente se evaporó al vacío y se añadió AcOEt (100 mL) al residuo. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó al vacío para obtener el **intermedio A1** (20 g, 86% de rendimiento), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo A2Preparación del **intermedio A2**:

El **Intermedio A1** (20 g, 88.9 mmol) se disolvió en HCl/MeOH (500 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 días. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron AcOEt (100 mL) y H_2O (100 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (2 x 100 mL). Las capas acuosas combinadas se basificaron con una solución acuosa de NH_3 hasta $\text{pH} = 8$ y se extrajeron con AcOEt (5 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A2** (10.6 g, 46% de rendimiento) como un aceite.

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos en los ejemplos A1-A2:

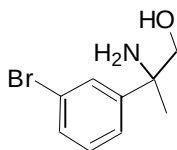
Ejemplo A3Preparación del **intermedio A3**:



A partir de *rac*-2-amino-2-(3-nitrofenil)propionitrilo. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 1/10 a 1/4 de AcOEt en éter de petróleo) para obtener el **intermedio 3** (63% de rendimiento).

Ejemplo A4

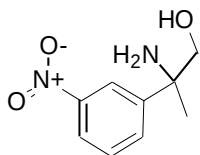
Preparación del **intermedio A4**:



Se añadió hidruro de litio y aluminio (1 M in THF; 22 mL, 22 mmol) gota a gota a una solución agitada del **intermedio A2** (7.5 g, 29.1 mmol) en THF (200 mL) a -15 °C. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta 0 °C durante 1 hora. Se añadió más THF (150 mL) y se añadió una solución saturada de Na₂SO₄ gota a gota hasta que dejó de formarse hidrógeno. Se añadió Na₂SO₄ anhidro y la reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de diatomita, se lavó con THF y el disolvente se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 3/97 de solución 7 M de NH₃ en MeOH en DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A4** (5.70 g, 85% de rendimiento) como un aceite.

Ejemplo A5

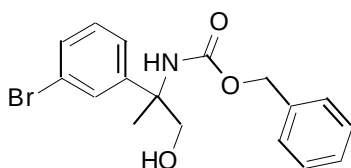
Preparación del **intermedio A5**:



Se añadió borohidruro sódico (16.3 g, 429.4 mmol) en porciones a una solución agitada del **intermedio A3** (48.3 g, 214.7 mmol) en MeOH (500 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se basificó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 hasta $\text{pH} = 9$ y se extrajo con AcOEt (3 x 200 mL). Las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A5** (30.26 g, 72% de rendimiento).

Ejemplo A6

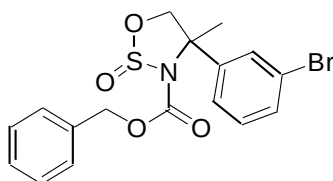
Preparación del **intermedio A6**:



Se añadió cloruro de benzoílo (4.66 mL, 32.6 mmol) en porciones a una solución agitada del **intermedio A4** (5 g, 21.73 mmol) en una mezcla de NaHCO_3 sat. (10 mL) y THF (10 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo/ H_2O y se acidificó con agitación hasta $\text{pH} = 1-2$ con KHSO_4 . La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 20/80 de AcOEt en DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A6** (7.8 g, 98% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Ejemplo A7

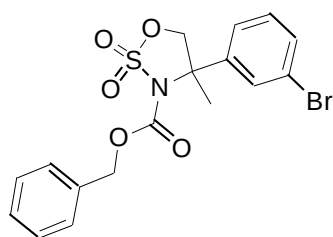
Preparación del **intermedio A7**:



Se añadió una solución del **intermedio A6** (8 g, 21.9 mmol) en MeCN anhidro (20 mL) gota a gota a una solución agitada de cloruro de tionilo (4.01 mL, 54.9 mmol) en MeCN anhidro (100 mL) enfriada hasta -40 °C y en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 60 min a -40 °C antes de añadir piridina (8.84 mL, 109.8 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trató con Et₂O, los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener el **intermedio A7** (8 g, 89% de rendimiento) como un aceite de color amarillo pálido. El producto se empleó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo A8

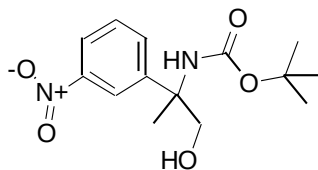
Preparación del **intermedio A8**:



Se añadió cloruro de rutenio (III) (41 mg, 0.195 mmol) a una mezcla del **intermedio A7** (8 g, 19.5 mmol) en MeCN/H₂O (1:1) (210 mL) a 0 °C, seguida de la adición de peryodato de sodio (6.26 g, 29.25 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con AcOEt, se filtró a través de diatomita y se lavó con AcOEt. Se añadieron H₂O y AcOEt al filtrado. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A8** (8 g, 96% de rendimiento) como un aceite de color amarillo pálido.

Ejemplo A9

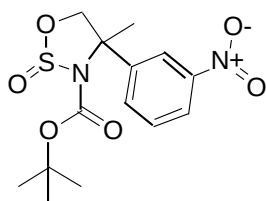
Preparación del **intermedio A9**:



Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (10 g, 45.87 mmol) en porciones a una solución agitada del **intermedio A5** (3 g, 15.29 mmol) en una mezcla de NaHCO₃ sat. (50 mL) y THF (50 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo/H₂O y se acidificó con agitación hasta pH = 1-2 con KHSO₄. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 100/0 de AcOEt en DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A6** (4.5 g, 99% de rendimiento) como un aceite de color amarillo pálido que solidificó en reposo.

Ejemplo A10

Preparación del **intermedio A10**:

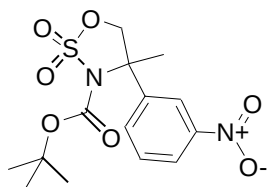


Se añadió una solución del **intermedio A9** (4.5 g, 15.18 mmol) en MeCN anhidro (20 mL) gota a gota a una solución agitada de cloruro de tionilo (2.771 mL, 37.96 mmol) en MeCN anhidro (80 mL) enfriada hasta -40 °C y en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -40 °C antes de añadir piridina (6.12 mL, 75.93 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trató con Et₂O. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener el **intermedio A10** (4.8

g, 92% de rendimiento) como un aceite. El producto se empleó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo A11

Preparación del **intermedio A11**:

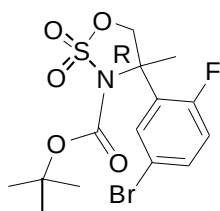


Se añadió cloruro de rutenio (III) (29.5 mg, 0.14 mmol) a una mezcla del **intermedio A10** (4.8 g, 14.02 mmol) en MeCN/H₂O (1:1) (100 mL) a 0 °C, seguida de la adición de peryodato de sodio (4.5 g, 21.03 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con AcOEt, se filtró a través de diatomita y se lavó con AcOEt. Se añadieron H₂O y salmuera al filtrado. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A11** (4.9 g, 97% de rendimiento) como un aceite de color amarillo pálido.

El **intermedio A12** se preparó de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos en los ejemplos A9-A11:

Ejemplo A12

Preparación del **intermedio A12**: 2,2-dióxido de (*R*)-[3-(*tert*-butiloxycarbonil)-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-metil-[1,1,3]oxatiazolidina

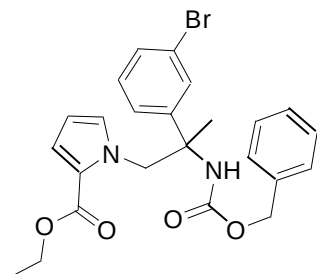


Preparado a partir de 2-óxido de (*R*)-[3-(*tert*-butiloxycarbonil)-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-metil-[1,1,3]oxatiazolidina (14.5 g, 36.79 mmol). Cromatografía

en columna flash (gel de sílice; DCM) para obtener el **intermedio A12** como un sólido blanco (11.6 g, 77% de rendimiento).

Ejemplo A13

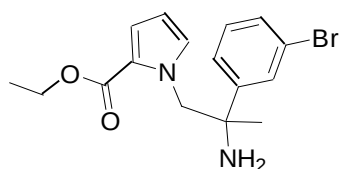
Preparación del **intermedio A13**:



Se añadió carbonato de cesio (3.06 g, 9.83 mmol) a una mezcla del **intermedio A8** (2 g, 4.69 mmol) y éster etílico del ácido 1*H*-pirrol-2-carboxílico (763 mg, 6.1 mmol) en MeCN (16 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 130 °C durante 30 min con irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con H₂O. La fase orgánica se separó y se trató con H₂O (10 mL), y se extrajo con DCM (2 x 10 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A13** (1.7 g, 77% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Ejemplo A14

Preparación del **intermedio A14**:

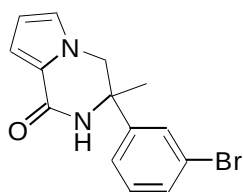


Se añadió trifluoruro de boro-eterato de dietilo (4.53 mL, 36.1 mmol) al **intermedio A13** (1.7 g, 3.61 mmol) seguido de etanotiol (8.01 mL, 108.2 mmol) a 0 °C en un tubo sellado. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a 60 °C durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron al

vacío, y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO_3 sat. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 50/50 de AcOEt en DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A14** (950 mg, 78% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Ejemplo A15

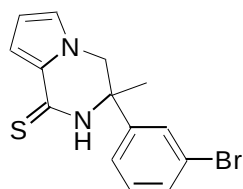
Preparación del **intermedio A15**:



Se añadió metóxido de sodio al 25% en peso en MeOH (1.284 mL, 5.36 mmol) a una solución del **intermedio A14** (950 mg, 2.82 mmol) en MeOH (8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 55 °C durante 18 horas. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trató con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A15** (850 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanco, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior.

Ejemplo A16

Preparación del **intermedio A16**:

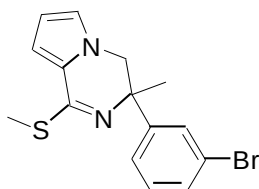


Se añadió pentasulfuro de fósforo (940 mg, 4.23 mmol) a una solución del **intermedio A15** (860 mg, 2.82 mmol) en piridina (7 mL) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 38 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna corta (gel de

sílice; de 0/100 a 100/0 de AcOEt en DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A16** (830 mg, 92% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo A17

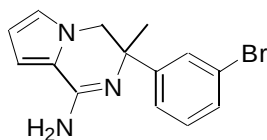
Preparación del **intermedio A17**:



Se añadieron yoduro de metilo (0.267 mL, 4.296 mmol) y K_2CO_3 (0.59 g, 4.296 mmol) a una solución del **intermedio A16** (690 mg, 2.15 mmol) en acetona (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el producto crudo se disolvió en DCM (25 mL) y H_2O (25 mL). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 50/50 de AcOEt en DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A17** (700 mg, 97% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo A18

Preparación del **intermedio A18**:

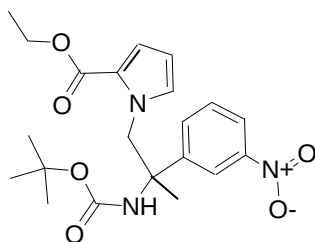


Se añadió NH_4Cl (447 mg, 8.35 mmol) a una suspensión del **intermedio A17** (700 mg, 2.09 mmol) en una solución 2 M de NH_3 en EtOH (39.67 mL, 79.34 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 24 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en una solución 2 M de NH_3 en EtOH (20 mL, 40 mmol). Se añadió NH_4Cl (447 mg, 8.35 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 días. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se

suspendió en DCM y se lavó con H₂O. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 20/80 de solución 7 M de NH₃ en MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A18** (550 mg, 86% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo A19

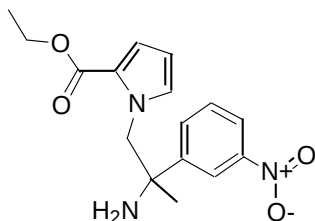
Preparación del **intermedio A19**:



Se añadió carbonato de cesio (2.73 g, 8.37 mmol) a una mezcla del **intermedio A11** (1.5 g, 4.186 mmol) y éster etílico del ácido 1*H*-pirrol-2-carboxílico (681 mg, 5.441 mmol) en MeCN (16 mL). La mezcla se agitó a 130 °C durante 30 min con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con HCl ac. (1 N). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A19** (1.5 g, 89% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Ejemplo A20

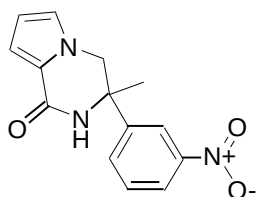
Preparación del **intermedio A20**:



Se añadió HCl (9.295 mL, 37.181 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) al **intermedio A19** (1.5 g, 3.718 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en DCM y se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A20** (1.1 g, 97% de rendimiento), que se utilizó en el siguiente paso de reacción sin purificación posterior.

Ejemplo A21

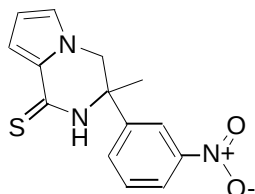
Preparación del **intermedio A21**:



Se añadió metóxido de sodio al 25% en peso en MeOH (0.909 mL, 3.99 mmol) a una solución del **intermedio A20** (1.1 g, 3.63 mmol) en MeOH (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 65 °C durante 18 horas. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trató con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; AcOEt). Se recogieron las fracciones deseadas, los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo resultante se lavó con DIPE para obtener el **intermedio 21** (650 g, 66% de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo A22

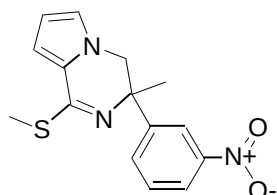
Preparación del **intermedio A22**:



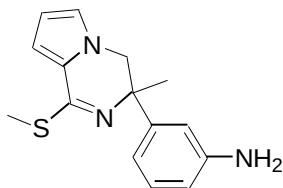
Se añadió pentasulfuro de fósforo (799 mg, 3.59 mmol) a una solución del **intermedio A21** (650 mg, 2.4 mmol) en piridina (10 mL) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna corta (gel de sílice; de 0/100 a 100/0 de AcOEt en DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A22** (535 mg, 78% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo A23

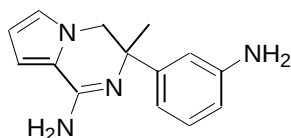
Preparación del **intermedio A23**:



Se añadieron yoduro de metilo (0.232 mL, 3.724 mmol) y K₂CO₃ (0.515 g, 3.724 mmol) a una solución del **intermedio A22** (535 mg, 1.86 mmol) en acetona (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el producto crudo se disolvió en DCM (25 mL) y H₂O (25 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 50/50 de AcOEt en DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A23** (490 mg, 87% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido.

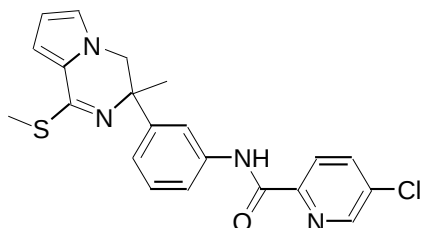
Ejemplo A24Preparación del **intermedio A24**:

Una solución del **intermedio A23** (490 mg, 1.626 mmol) en EtOH (28 mL) se hidrogenó en un reactor H-cube (1 mL/min, 30 mm cartucho de Pd/C al 5%, modo de H₂ total, temperatura ambiente, 2 ciclos). A continuación, los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 10/90 de NH₃ 7 M en MeOH en DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A24** (100 mg, 23% de rendimiento) como un aceite incoloro.

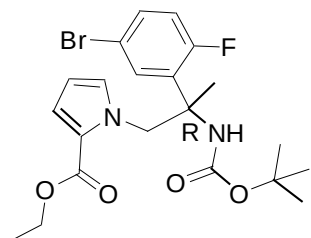
Ejemplo A25Preparación del **intermedio A25**:

Se añadió NH₄Cl (78.8 mg, 1.474 mmol) a una solución del **intermedio A24** (100 mg, 0.368 mmol) en una solución 2 M de NH₃ en EtOH (7 mL, 14 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 días. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en DCM y se lavó con H₂O. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 20/80 de solución 7 M de NH₃ en MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A25** (80 mg, 90% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo A26

Preparación del **intermedio A26**:

Se añadió ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico (172 mg, 1.09 mmol) a una solución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (330 mg, 1.19 mmol) en MeOH (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del **intermedio A24** (270 mg, 0.995 mmol) en MeOH (5 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se trató con una solución saturada de Na₂CO₃ y H₂O, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; AcOEt en heptano 50/50). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A26** (200 mg, 49% de rendimiento) como un sólido blanco.

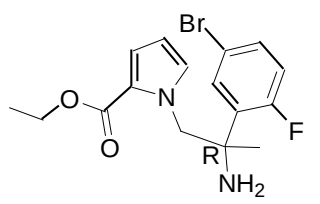
Ejemplo A27Preparación del **intermedio A27**:

Se añadió carbonato de cesio (18.27 g, 56.06 mmol) a una mezcla del **intermedio A12** (11.5 g, 28.01 mmol) y éster etílico del ácido 1*H*-pirrol-2-carboxílico (4.56 g, 36.44 mmol) en MeCN (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y a continuación se calentó a 130 °C con irradiación de microondas durante 30 min. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró

y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; 90/10 de DCM/heptano). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A27** (10.7 g, 83% de rendimiento) como un sólido pegajoso.

Ejemplo A28

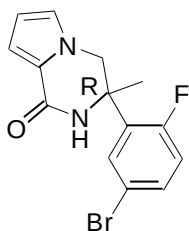
Preparación del **intermedio A28**:



Se añadió HCl (15 mL, 60 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) al **intermedio A27** (9.5 g, 20.864 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. El disolvente se evaporó al vacío para obtener el **intermedio A28** (10 g, impuro, 122% de rendimiento), utilizado en el siguiente paso de reacción sin purificación posterior.

Ejemplo A29

Preparación del **intermedio A29**:

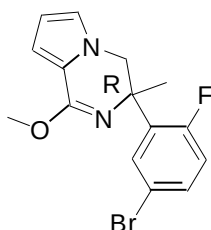


Se añadió metóxido de sodio al 25% en peso en MeOH (15.714 mL, 68.93 mmol) a una solución del **intermedio A28** (950 mg, 2.82 mmol) en MeOH (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 18 horas. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trató con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 20/80 de AcOEt en DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los

disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A29** (1.5 g, 18% de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo A30

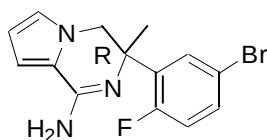
Preparación del **intermedio A30**:



Se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (2.56 g, 17.33 mmol) a una solución del **intermedio A29** (1.4g, 4.33 mmol) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se diluyó y a continuación se trató con solución ac. sat. de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A30** (910 mg, 62% de rendimiento) como un sólido blanquecino, que se utilizó en el siguiente paso de reacción sin purificación posterior.

Ejemplo A31

Preparación del **intermedio A31**:

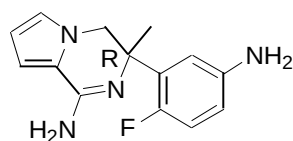


Se añadió NH_4Cl (577 mg, 10.79 mmol) a una solución del **intermedio A30** (910 mg, 2.7 mmol) en una solución 2 M de NH_3 en EtOH (5 mL, 10 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 36 horas en un tubo sellado. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron una solución de NH_4Cl (432 mg, 8.1 mmol) y una solución 2 M de NH_3 en EtOH (5 mL, 10 mmol), y la mezcla se calentó a 80 °C durante 36 horas en un tubo sellado. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron una solución de NH_4Cl (432 mg, 8.1 mmol) y una solución 2 M de NH_3 en EtOH (5 mL, 10 mmol), y la

mezcla se calentó a 80 °C durante 48 horas en un tubo sellado. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en DCM y se lavó con H₂O (4-5 mL). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. Se añadió DCM al producto crudo resultante y el sólido precipitado se filtró para obtener el **intermedio A31** (458 mg, 53% de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo A32

Preparación del **intermedio A32**:

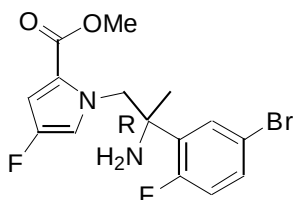


Se añadió *tert*-butoxido de sodio (0.329 g, 3.43 mmol) a una mezcla del **intermedio A31** (0.41 g, 1.143 mmol) en tolueno (8.7 mL). La mezcla se agitó durante 5 min y a continuación se añadieron *rac*-BINAP (0.213 g, 0.343 mmol) y Pd₂(dba)₃ (105 mg, 0.114 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se purgó con nitrógeno durante unos minutos y a continuación se añadió imina benzofenónica (0.383 mL, 2.286 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 50/50 de solución 7 M de NH₃ en MeOH en DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener un crudo que se disolvió en HCl (6 mL, 36 mmol, 6 M en alcohol isopropílico) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se evaporaron al vacío. A continuación, se añadieron DCM y alcohol isopropílico al residuo, y se añadió NaHCO₃ sólido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó al vacío para obtener el **intermedio A1** (400 mg, 136% de

rendimiento) como un aceite pegajoso, que se utilizó en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

Ejemplo A33

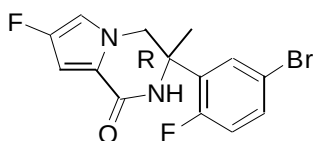
Preparación del **intermedio A33**:



A una mezcla del **intermedio A12** (7.5 g, 18.281 mmol) y 4-fluoro-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (2.9 g, 20.263 mmol) en MeCN (150 mL) se añadió DBU (5.5 mL, 36.814 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar, la mayor parte del disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con HCl 0.5 M. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (100 mL) y se añadió TFA (15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron al vacío. La mezcla se basificó con Na₂CO₃ sat. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 1/99 de MeOH en DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A33** (4.78 g, 70% de rendimiento) como un sólido blanquecino.

Ejemplo A34

Preparación del **intermedio A34**:

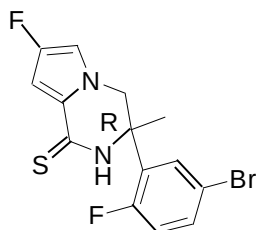


El **intermedio 34** se preparó a partir del **intermedio A33** de acuerdo con el procedimiento sintético descrito en el ejemplo A15. Cromatografía en

columna flash (gel de sílice; MeOH en DCM, de 0/100 a 1/99) para obtener el **intermedio A34** como un sólido blanquecino (4.3 g, 98% de rendimiento).

Ejemplo A35

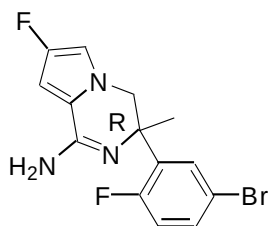
Preparación del **intermedio A35**:



Se añadió pentasulfuro de fósforo (14 g, 63.021 mmol) a una solución del **intermedio A34** (4.3 g, 12.604 mmol) en THF (150 mL) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 24 horas. La reacción se filtró a través de celite y se lavó con THF. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A35** (3.65 g, 81% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo A36

Preparación del **intermedio A36**:

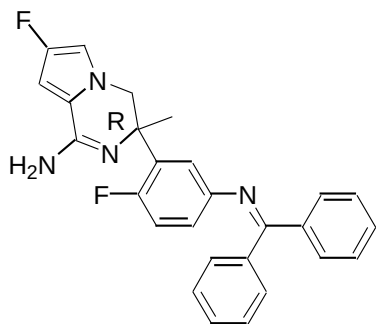


Se añadió hidróperóxido de *tert*-butilo (70%, 5.406 mL, 38 mmol) a una solución del **intermedio 35** (1.350 g, 3.779 mmol) en NH₃ 7 N en MeOH (40 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. El disolvente se evaporó parcialmente al vacío, y el residuo se trató con DCM y se lavó con una solución de Na₂CO₃ diluido. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 2/98 de solución 7 M de NH₃ en MeOH en DCM). Se recogieron las fracciones

deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A36** (990 mg, 77% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo A37

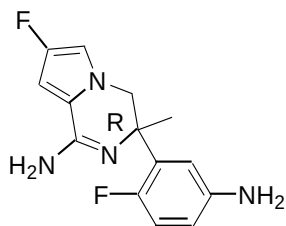
Preparación del **intermedio A37**:



Se añadió tolueno (20 mL) a una mezcla del **intermedio A36** (400 mg, 1.176 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.108 g, 0.118 mmol), BINAP (0.22 g, 0.353 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (0.203 g, 2.177 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se purgó con nitrógeno durante unos minutos y a continuación se añadió imina benzofenónica (0.359 mL, 2.352 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 1/99 a 5/95 de NH_3 7 N en MeOH en DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A37** (440 mg, 85% de rendimiento) como una espuma.

Ejemplo A38

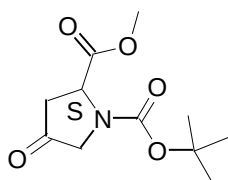
Preparación del **intermedio A38**:



Se añadió HCl (37% en H₂O; 500 µl, 16.182 mmol) a una solución del **intermedio A37** (920 mg, 2.089 mmol) en isopropanol (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, a continuación se concentró al vacío y se redisolvió en 25 mL de isopropanol. Posteriormente, se añadió NaHCO₃ y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 1/99 a 10/90 de NH₃ 7 N en MeOH en DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A38** (470mg, 81% de rendimiento) como una espuma.

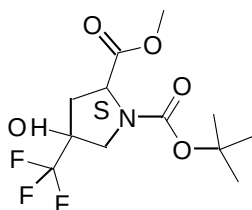
Ejemplo A39

Preparación del **intermedio A39**:



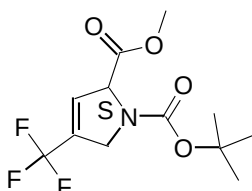
Se añadió cloruro de oxalilo (5.175 mL, 61.16 mmol) gota a gota a una solución de DMSO (4.668 mL, 65.2 mmol) en DCM (103 mL) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 15 min a -78 °C. A continuación, se añadió éster metílico de *N*-boc-*trans*-4-hidroxi-L-prolina (10 g, 40.77 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a -40 °C. A continuación, se añadió Et₃N (17 mL, 122 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación, la mezcla se diluyó con solución de ácido cítrico al 10% y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para obtener el **intermedio A39** (10 g) como un aceite marrón.

El crudo se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo A40Preparación del **intermedio A40**:

Se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (8.768 g, 61.663 mmol) a una solución del **intermedio A39** (10 g) en THF (114 mL) a 0 °C, seguida de la adición de TBAF (1 M en THF, 2.47 mL, 247 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se desactivó con NH₄Cl ac. sat. La mezcla se agitó durante 15 min, a continuación se añadió TBAF (1 M en THF, 5 mL, 5 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y solución de salmuera, a continuación se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío.

El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 90/10 de heptano en AcOEt). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A40** (7.8 g, 61% de rendimiento).

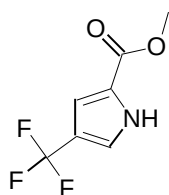
Ejemplo A41Preparación del **intermedio A41**:

Se añadió cloruro de tionilo (14.352 mL, 196.633 mmol) al **intermedio A40** (7.7 g, 24.579 mmol) en piridina (188 mL). La mezcla se agitó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla se desactivó con H₂O y a continuación se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se lavó con HCl 1 M,

solución sat. de NaHCO_3 , se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 80/20 de heptano en AcOEt). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A41** (4.6 g, 63% de rendimiento) como un aceite.

Ejemplo A42

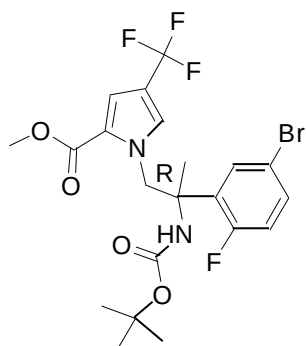
Preparación del **intermedio A42**:



Se añadió DDQ (16.607 g, 73.16 mmol) al **intermedio A41** (7.2 g, 24.385 mmol) en dioxano (45 mL). La mezcla se agitó a 85 °C durante 104 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; DCM en heptano 40/60). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A42** (4 g, 85% de rendimiento) como una pasta de color parduzco.

Ejemplo A43

Preparación del **intermedio A43**:

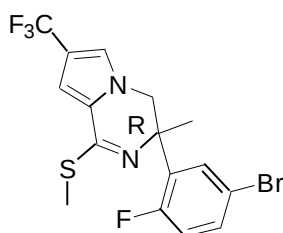


Se añadió DBU (2.85 mL, 19 mmol) a una mezcla del **intermedio A12** (6.07 g, 14.84 mmol) y el **intermedio A42** (2 g, 10.356 mmol) en MeCN (40 mL). A continuación, la mezcla se calentó a 90 °C durante 18 horas. La

reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución 1 N de HCl. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A43** como un sólido pegajoso (4.6 g, 59% de rendimiento).

Ejemplo A44

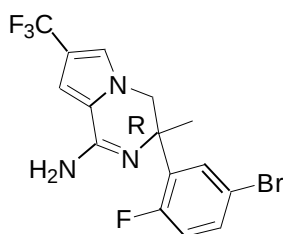
Preparación del **intermedio A44**:



El **intermedio A44** se preparó a partir del **intermedio A43** de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos en los ejemplos A20-A23. El compuesto se utilizó como un crudo para la reacción subsecuente y se supuso que el rendimiento era cuantitativo.

Ejemplo A45

Preparación del **intermedio A45**:



La reacción se preparó en tres lotes. Se indica la cantidad total de material.

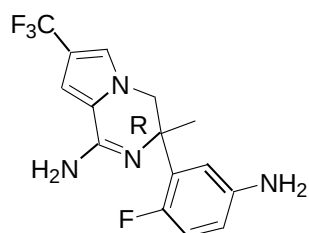
Se añadió NH_3 (2 M en EtOH, 47 mL, 94 mmol) al **intermedio A44** (2.3 g, 5.46 mmol) y NH_4Cl (2.315 g, 43.7 mmol). La mezcla se calentó con irradiación de microondas a 170 °C durante 45 min y a continuación se concentró al vacío. Se añadieron 45 mL más de NH_3 (2 M en EtOH) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 170 °C durante 45 min. La mezcla se filtró y se

concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 3/97 de MeOH en DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A45** (2.1 g, 99% de rendimiento).

El **intermedio A46** se preparó de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos en los ejemplos A37-A38:

Ejemplo A46

Preparación del **intermedio A46**:

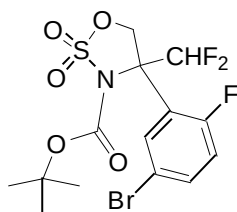


Preparado a partir del **intermedio A45**. El compuesto precipitó en la mezcla de reacción cruda utilizando DCM (89% de rendimiento).

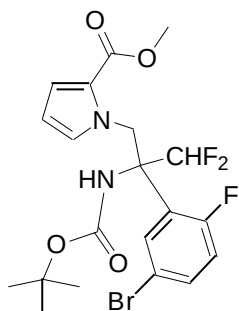
El **intermedio A47** se preparó de acuerdo con el procedimiento sintético descrito en los ejemplos A9-A11:

Ejemplo A47

Preparación del **intermedio A47**:



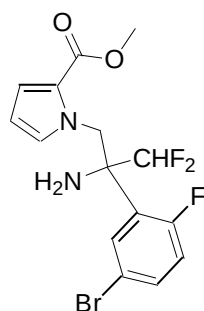
Preparado a partir del éster *N*-[1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-1-(hidroximetil)etil]-1,1-dimetiletílico del ácido carbámico. El producto crudo se lavó con heptano y se filtró. El sólido gris se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A47** (78% de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo A48Preparación del **intermedio A48**:

Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 269 mg, 6.723 mmol) a una mezcla de 2-pirrolcarboxilato de metilo (841 mg, 6.723 mmol) en DMF (20 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C y después se añadió una solución del **intermedio A47** (2 g, 4.482 mmol) en DMF (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se desactivó con NH₄Cl sat. y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para obtener el **intermedio A48** (2.2 g, 100% de rendimiento) como un aceite, que se empleó en el siguiente paso sin purificación posterior.

El **intermedio A49** se preparó de acuerdo con el procedimiento sintético descrito en el ejemplo A20:

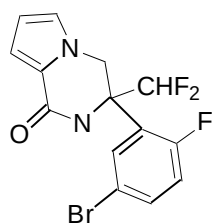
Ejemplo A49Preparación del **intermedio A49**:



Preparado a partir del **intermedio A48**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 15/85 de AcOEt en heptano) para obtener el **intermedio A49** (100% de rendimiento).

Ejemplo A50

Preparación del **intermedio A50**:

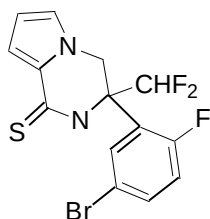


Se añadió trimetilaluminio (2 M en tolueno; 4.47 mL, 8.9 mmol) a una mezcla agitada del **intermedio A49** (1.75 g, 4.47 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C en un tubo sellado. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en un matraz, se enfrió a 0 °C y se desactivó con sulfato de sodio decahidratado. La mezcla se agitó durante 15 min, a continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para obtener el **intermedio A49** (1.657 g, 103% de rendimiento) como un sólido, que se empleó en el siguiente paso sin purificación posterior.

El **intermedio A51** se preparó de acuerdo con el procedimiento sintético descrito en el ejemplo A16:

Ejemplo A51

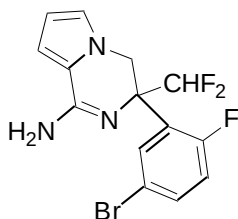
Preparación del **intermedio A51**:



Preparado a partir del **intermedio A50**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH en DCM, de 0/100 a 05/95) para obtener el **intermedio A51** (52% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo A52

Preparación del **intermedio A52**:

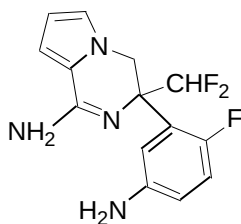


Se añadió una solución ac. de NH_3 (7 mL) a una solución del **intermedio A51** (700 mg, 1.866 mmol) en NH_3 7 N en MeOH (7 mL), y la mezcla se calentó a 90 °C en un tubo sellado durante 21 horas. A continuación, se evaporó el disolvente, y se añadieron más NH_3 ac. y NH_3 7 N en MeOH. La mezcla se agitó a 90 °C durante 24 horas. El disolvente se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 03/97 de MeOH en DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A52** (464 mg, 69% de rendimiento).

El **intermedio A53** se preparó de acuerdo con el procedimiento sintético descrito en los ejemplos A37-A38:

Ejemplo A53

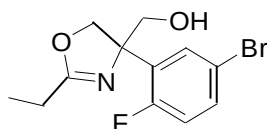
Preparación del **intermedio A53**:



Preparado a partir del **intermedio A52**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 10/90 de NH₃ 7 N en MeOH en DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A53** (69% de rendimiento).

Ejemplo A54

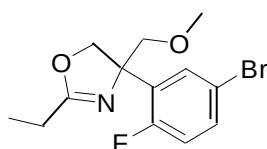
Preparación del **intermedio A54**:



Se añadió una gota de AcOH a una solución agitada de 2-amino-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-1,3-propanediol (4.2 g, 15.9 mmol) y *orto*-propionato de trietilo (3.52 mL, 17.5 mmol) en DCE (80 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80 °C durante 90 min, y a continuación se trató con Na₂CO₃ ac. sat. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para obtener un aceite (4.63 g), que se empleó en el siguiente paso sin purificación posterior.

Ejemplo A55

Preparación del **intermedio A55**:

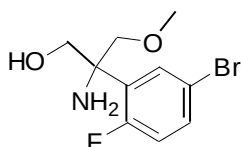


Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 735 mg, 18.4 mmol) a una solución del **intermedio A54** (4.63 g, 15.3 mmol) en DMF (40 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C y a continuación se añadió yoduro de metilo (1.91 mL, 30.65 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min, a continuación se desactivó con

NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con heptano. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para obtener el **intermedio A55** (4.73 g) como un aceite, que se empleó en el siguiente paso sin purificación posterior.

Ejemplo A56

Preparación del **intermedio A56**:

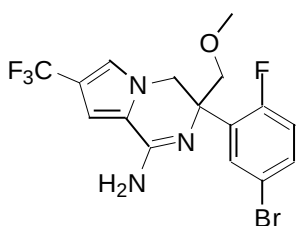


Se calentó una solución del **intermedio A55** (4.95 g, 15.7 mmol) en HCl (6 M en H₂O, 40 mL) a 100 °C durante 1 hora. A continuación, el disolvente se evaporó para obtener el **intermedio A56** como un aceite (4.3 g), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior.

El **intermedio A57** se preparó de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos en los ejemplos A9-A11, A43, A20, A50, A35, A36:

Ejemplo A57

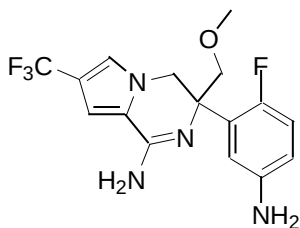
Preparación del **intermedio A57**:



Preparado a partir del **intermedio A56**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 5/95 de NH₃ 7 N en MeOH en DCM) para obtener el **intermedio A57** (68% de rendimiento).

Ejemplo A58

Preparación del **intermedio A58**:

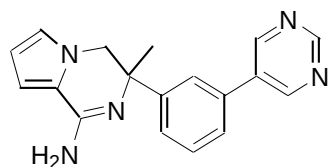


Se añadió yoduro de cobre (84 mg, 0.41 mmol) a una suspensión del **intermedio A57** (617 mg, 1.47 mmol), azida sódica (242 mg, 3.67 mmol), *N,N'*-dimetiletilendiamina (142 μ L, 1.32 mmol) y Na_2CO_3 (447 mg, 4.41 mmol) en DMSO (13 mL), y la reacción se desgasificó. La mezcla se calentó a 110 °C durante 25 horas, posteriormente con HCl 1 M, y la capa acuosa se basificó con NH_4OH y se extrajo con AcOEt (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 5/95 de solución 7 N de NH_3 en MeOH en DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A58** (480 mg, 92% de rendimiento).

Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

Preparación del **compuesto 1**: *rac*-3-metil-3-(3-pirimidin-5-ilfenil)-3,4-dihidropirroló[1,2-*a*]pirazin-1-ilamina



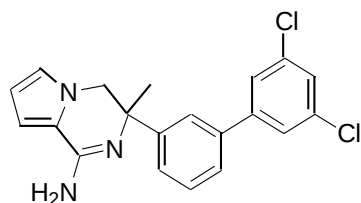
. sal trifluoroacetato

Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (57 mg, 0.049 mmol) a una suspensión agitada del **intermedio A18** (300 mg, 0.99 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (367 mg, 2.96 mmol) y K_2CO_3 (409 mg, 2.96 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (4 mL) y EtOH (0.4 mL) en un tubo sellado. La mezcla se calentó a 150 °C durante 30 min con irradiación de microondas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó,

se secó (MgSO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna corta (gel de sílice; de 0/100 a 3/97 de solución 7 M de NH_3 en MeOH/DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para obtener un sólido que se lavó con Et_2O , se sonicó, se filtró y se secó al vacío a $50\text{ }^\circ\text{C}$ para obtener un sólido que se purificó posteriormente mediante HPLC en fase inversa (gradiente de un 80% de una solución de TFA al 0.1% en H_2O con un 20% de MeCN a un 0% de una solución de TFA al 0.1% en H_2O con un 100% de MeCN) para obtener el **compuesto 1** (90.3 mg, 22% de rendimiento) como un sólido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.74 (s, 3 H), 4.40 (d, $J=13.6$ Hz, 1 H), 5.03 (d, $J=13.4$ Hz, 1 H), 6.26 (dd, $J=4.2, 2.5$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J=4.2, 1.4$ Hz, 1 H), 7.31 (t, $J=1.6$ Hz, 1 H), 7.45 (d a, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.54 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H), 7.75 (d a, $J=7.9$ Hz, 1 H), 7.91 (s a, 1 H), 8.38 (s a, 1 H), 9.16 (s, 2 H), 9.21 (s a, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 10.23 (s a, 1 H).

Ejemplo B2

Preparación del **compuesto 2**: *rac*-3-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-3-metil-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1-ilamina

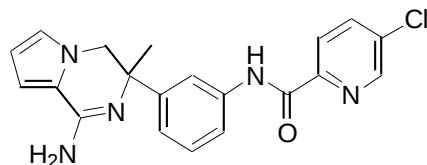


Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30.4 mg, 0.026 mmol) a una suspensión agitada del **intermedio A18** (160 mg, 0.526 mmol), ácido 2,3-diclorofenilborónico (120.4 mg, 0.631 mmol) y K_2CO_3 (218 mg, 1.58 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (4 mL) y EtOH (0.4 mL) en un tubo sellado. La mezcla se calentó a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 18 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O y NH_4Cl (solución ac. sat.), y se extrajo con DCM . La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna corta (de 0/100 a 3/97 de MeOH en DCM). Las fracciones deseadas se

recogieron y se concentraron al vacío para obtener un sólido que se lavó con DIPE, se filtró y se secó al vacío a 50 °C para obtener el **compuesto 2** (136 mg, 70% de rendimiento) como un sólido. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.56 (s, 3 H), 4.11 (s a, 2 H), 4.05 (d, $J=12.4$ Hz, 1 H), 4.10 (d, $J=12.7$ Hz, 1 H), 6.18 (dd, $J=3.8$, 2.6 Hz, 1 H), 6.43 (dd, $J=3.8$, 1.4 Hz, 1 H), 6.75 (dd, $J=2.3$, 1.4 Hz, 1 H), 7.32 (t, $J=1.7$ Hz, 1 H), 7.36 - 7.42 (m, 2 H), 7.43 (d, $J=1.7$ Hz, 2 H), 7.53 (dt, $J=6.9$, 1.9 Hz, 1 H), 7.65 - 7.71 (m, 1 H).

Ejemplo B3

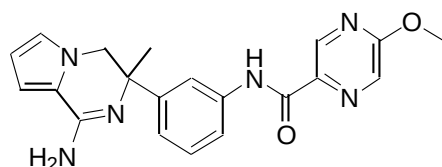
Preparación del **compuesto 3**: *rac*-[3-(1-amino-3-metil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]amida del ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico



Se añadió NH_4Cl (94 mg, 1.75 mmol) a una suspensión del **intermedio A26** (180 mg, 0.44 mmol) en una solución 2 M de NH_3 en EtOH (8.23 mL) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 6 días. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en DCM y se lavó con H_2O . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 10/90 de solución 7 M de NH_3 en MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **compuesto 3** (28 mg, 17% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.56 (s, 3 H), 2.96 (s a, 2 H), 4.06 (d, $J=12.7$ Hz, 1 H), 4.14 (d, $J=13.3$ Hz, 1 H), 6.17 (dd, $J=3.8$, 2.6 Hz, 1 H), 6.46 (dd, $J=3.8$, 1.2 Hz, 1 H), 6.75 (dd, $J=2.3$, 1.4 Hz, 1 H), 7.30 (d a, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.35 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.68 - 7.73 (m, 1 H), 7.88 (dd, $J=8.4$, 2.3 Hz, 1 H), 7.91 (t, $J=1.7$ Hz, 1 H), 8.25 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 8.57 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 9.86 (s a, 1 H).

Ejemplo B4

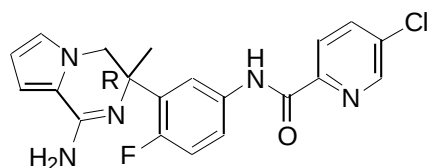
Preparación del **compuesto 4**: *rac*-[3-(1-amino-3-metil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-3-il)fenil]amida del ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico



Se añadió ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico (56.4 mg, 0.36 mmol) a una solución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (111 mg, 0.4 mmol) en MeOH (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del **intermedio A25** (80 mg, 0.33 mmol) en MeOH (2 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se trató con una solución saturada de Na₂CO₃ y H₂O, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se lavó con Et₂O y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; 50/50 de AcOEt en heptano). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **compuesto 4** (65 mg, 52% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 3.99 - 4.11 (m, 2 H), 6.06 (s a, 2 H), 6.02 (dd, *J*=3.5, 2.6 Hz, 1 H), 6.52 (dd, *J*=3.5, 1.2 Hz, 1 H), 6.87 (t, *J*=1.7 Hz, 1 H), 7.26 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.28 - 7.33 (m, 1 H), 7.72 (dt, *J*=7.5, 1.7 Hz, 1 H), 8.02 (s a, 1 H), 8.43 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 8.90 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 10.33 (s a, 1 H).

Ejemplo B5

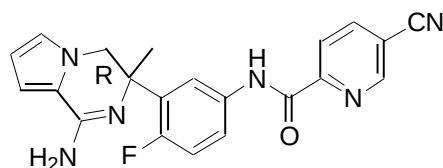
Preparación del **compuesto 5**: (*R*)-[3-(1-amino-3-metil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-fluorofenil]amida del ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico



Se añadió ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico (122 mg, 0.774 mmol) a una solución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (214 mg, 0.774 mmol) en MeOH (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del **intermedio A32** (200 mg, 0.774 mmol) en MeOH (3 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 90 min. La mezcla se concentró al vacío en un baño frío, y posteriormente se trató con una solución sat. de Na₂CO₃ y H₂O, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 2/98 de NH₃ 7 N en MeOH en DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener un residuo que se lavó con Et₂O para obtener el **compuesto 5** (65 mg, 21% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.56 (s, 3 H), 4.20 (d a, J=12.7 Hz, 1 H), 4.28 (d a, J=12.4 Hz, 1 H), 4.59 (s a, 2 H), 6.16 (dd, J=3.5, 2.6 Hz, 1 H), 6.43 (d a, J=2.6 Hz, 1 H), 6.74 - 6.78 (m, 1 H), 7.06 (dd, J=11.7, 8.8 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J=6.9, 2.6 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1 H), 8.02 (ddd, J=9.0, 4.0, 3.2 Hz, 1 H), 8.23 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.56 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 9.82 (s a, 1 H).

Ejemplo B6

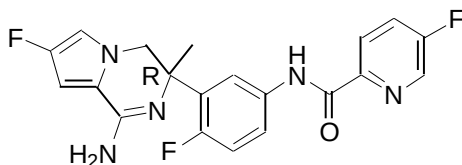
Preparación del **compuesto 6**: (R)-[3-(1-amino-3-metil-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-fluorofenil]amida del ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico



Se añadió ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico (115 mg, 0.774 mmol) a una solución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (214 mg, 0.774 mmol) en MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del **intermedio A32** (200 mg, 0.774 mmol) en MeOH (4 mL de cantidad total de MeOH). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío en un baño frío, y posteriormente se trató con una solución sat. de Na₂CO₃ y H₂O, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 2/98 de NH₃ 7 N en MeOH en DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener un residuo que se lavó con Et₂O para obtener el **compuesto 7** (110 mg, 37% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.57 (s, 3 H), 4.21 (d a, J=12.1 Hz, 1 H), 4.28 (d a, J=12.7 Hz, 1 H), 4.37 (s a, 1 H), 6.16 (dd, J=3.8, 2.6 Hz, 1 H), 6.43 (dd, J=3.8, 1.2 Hz, 1 H), 6.77 (dd, J=2.5, 1.3 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=11.7, 8.8 Hz, 1 H), 7.83 (dd, J=6.9, 2.9 Hz, 1 H), 8.01 (ddd, J=8.7, 4.0, 2.9 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1 H), 8.40 (dd, J=8.1, 0.6 Hz, 1 H), 8.85 (d a, J=1.2 Hz, 1 H), 9.85 (s a, 1 H).

Ejemplo B7

Preparación del **compuesto 7**: (R)-[3-(1-amino-7-fluoro-3-metil-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-fluorofenil]amida del ácido 5-fluoropiridin-2-carboxílico

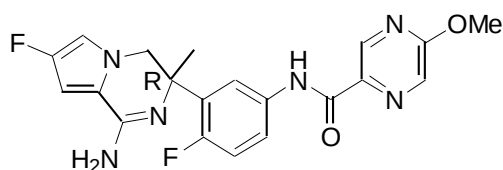


Se añadió ácido 5-fluoropiridin-2-carboxílico (123 mg, 0.869 mmol) a una solución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (240 mg, 0.869 mmol) en MeOH (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una

solución del **intermedio A38** (200 mg, 0.724 mmol) en MeOH (2 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se trató con una solución saturada de Na_2CO_3 y H_2O , y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 4/96 de NH_3 7 N en MeOH en DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener un residuo que se lavó con heptano para obtener el **compuesto 8** (196 mg, 68% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.41 (s, 3 H), 3.98 (d a, $J=12.7$ Hz, 1 H), 4.10 (d a, $J=12.5$ Hz, 1 H), 6.16 (s a, 2 H), 6.41 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 6.94 (dd, $J=3.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.16 (dd, $J=12.0, 8.8$ Hz, 1 H), 7.75 (ddd, $J=8.8, 4.2, 2.8$ Hz, 1 H), 7.97 (td, $J=8.7, 2.8$ Hz, 1 H), 8.11 (dd, $J=7.5, 2.7$ Hz, 1 H), 8.21 (dd, $J=8.8, 4.6$ Hz, 1 H), 8.73 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H), 10.51 (s a, 1 H).

Ejemplo B8

Preparación del **compuesto 8**: (*R*)-[3-(1-amino-7-fluoro-3-metil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-fluorofenil]amida del ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico

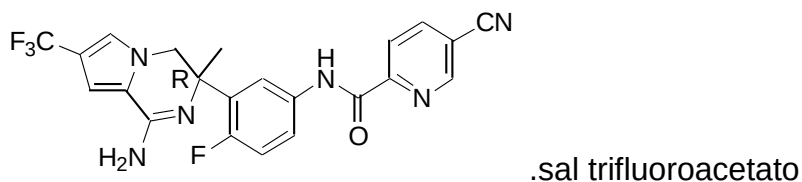


Se añadió ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico (134 mg, 0.869 mmol) a una solución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (240 mg, 0.869 mmol) en MeOH (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del **intermedio A38** (200 mg, 0.724 mmol) en MeOH (2 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se trató con una solución saturada de Na_2CO_3 y H_2O , y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante

cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 4/96 de NH_3 7 N en MeOH en DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener un residuo que se lavó con heptano para obtener el **compuesto 8** (213 mg, 71% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.41 (s, 3 H), 3.97 (d a, $J=12.9$ Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 4.09 (d a, $J=12.5$ Hz, 1 H), 6.12 (s a, 2 H), 6.40 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 6.93 (dd, $J=3.2, 1.8$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J=12.0, 8.8$ Hz, 1 H), 7.72 (ddd, $J=8.8, 4.2, 3.0$ Hz, 1 H), 8.12 (dd, $J=7.4, 2.8$ Hz, 1 H), 8.41 (d, $J=1.4$ Hz, 1 H), 8.87 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H), 10.40 (s a, 1 H).

Ejemplo B9

Preparación del **compuesto 9**: (*R*)-[3-(1-amino-3-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-fluorofenil]amida del ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico



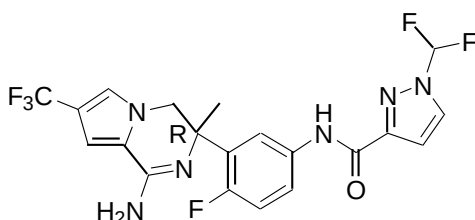
Se añadió ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico (82 mg, 0.551 mmol) a una solución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (168 mg, 0.606 mmol) en MeOH (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del **intermedio A46** (200 mg, 0.551 mmol) en MeOH (2 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío en un baño frío, y posteriormente se trató con solución sat. de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío.

El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 4/96 de MeOH en DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó al vacío. El compuesto se lavó con Et_2O para obtener una mezcla que se repurificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 4/96 de MeOH en DCM). Las fracciones

deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar una fracción impura, que se purificó mediante HPLC en fase inversa (columna C18 Sunfire 30 x 100 5µm; fase móvil: gradiente de un 80% de una solución de TFA al 0.1% en H₂O con un 20% de MeCN a un 0% de una solución de TFA al 0.1% en H₂O con un 100% de MeCN) para obtener el **compuesto 9** (121.3 mg, 39% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.79 (s, 3 H), 4.50 (d a, *J*=13.6 Hz, 1 H), 4.92 (d a, *J*=13.3 Hz, 1 H), 7.31 (dd, *J*=11.8, 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (s a, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 2 H), 7.95 (s a, 1 H), 8.25 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 8.58 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1 H), 8.87 (s a, 1 H), 9.20 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 9.55 (s a, 1 H), 10.67 (s a, 1 H), 10.99 (s a, 1 H).

Ejemplo B10

Preparación del **compuesto 10**: [3-(1-amino-3-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-fluorofenil]amida del ácido (*R*)-1-difluorometil-1*H*-pirazol-3-carboxílico



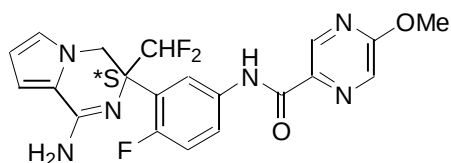
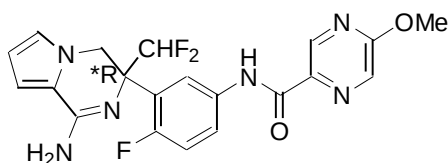
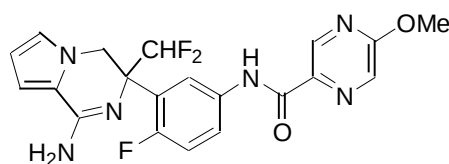
Se añadió ácido 1-difluorometil-1*H*-pirazol-3-carboxílico (31 mg, 0.193 mmol) a una solución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (59 mg, 0.212 mmol) en MeOH (3 mL). La mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió el **intermedio A46** (70 mg, 0.193 mmol, tratado previamente con NH₃ en MeOH para generar la base libre) en MeOH (2 mL). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.

La mezcla se concentró al vacío en un baño frío, y posteriormente se trató con solución sat. de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 4/96 de MeOH en DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente

se evaporó al vacío. El compuesto se lavó con Et₂O para obtener el **compuesto 10** (56 mg, 62% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.40 (s, 3 H), 4.13 (d a, *J*=13.0 Hz, 1 H), 4.29 (d a, *J*=12.7 Hz, 1 H), 6.25 (s a, 2 H), 6.87 (s a, 1 H), 7.01 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.16 (dd, *J*=11.8, 9.0 Hz, 1 H), 7.59 (s a, 1 H), 7.63 - 7.69 (m, 1 H), 7.92 (t, *J*=58.7 Hz, 1 H), 8.05 - 8.10 (m, 1 H), 8.41 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 10.34 (s, 1 H).

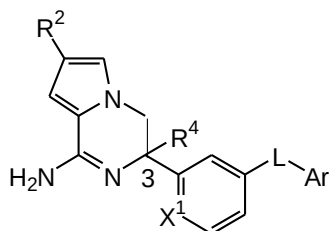
Ejemplo B11

Preparación del **compuesto 11**: *rac*-[3-(1-amino-3-difluorometil-3,4-dihidropirrólo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-fluorofenil]amida del ácido 5-metoxipiridin-2-carboxílico, del **compuesto 12**: (*R*^{*})-[3-(1-amino-3-difluorometil-3,4-dihidropirrólo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-fluorofenil]amida del ácido 5-metoxipiridin-2-carboxílico y del **compuesto 13**: (*S*^{*})-[3-(1-amino-3-difluorometil-3,4-dihidropirrólo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-fluorofenil]amida del ácido 5-metoxipiridin-2-carboxílico

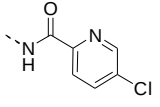
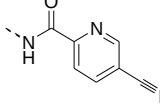
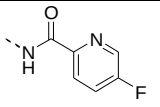
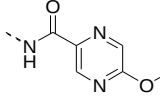
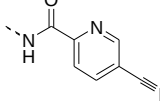
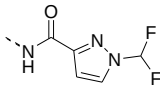
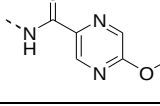
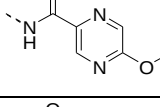
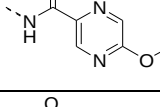
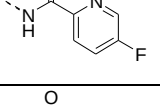
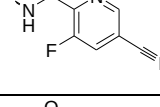
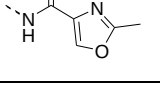


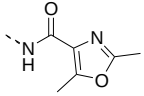
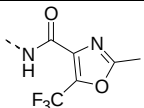
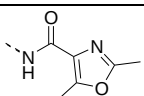
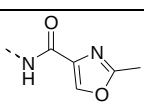
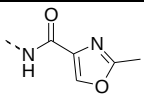
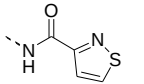
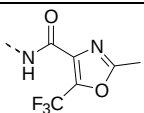
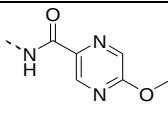
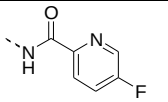
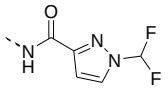
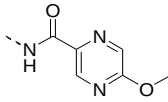
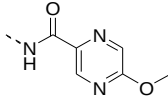
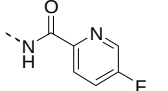
Se añadió ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico (130 mg, 0.841 mmol) a una mezcla de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (233 mg, 0.841 mmol) en MeOH (4 mL). La mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, después se enfrió hasta 0 °C y se añadió el **intermedio A53** (225 mg, 0.765 mmol) en MeOH (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación se trató con Na₂CO₃ sat. y se agitó durante unos minutos. El disolvente se concentró, se añadió H₂O y se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH (9:1). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se lavó con DCM y

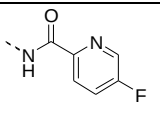
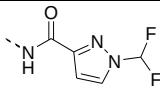
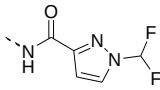
se filtró para obtener un primer lote del **compuesto 11**. Los filtrados se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; de 0/100 a 7/93 de MeOH en DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener un segundo lote del **compuesto 11**, que se combinó con el lote anterior. El compuesto racémico se purificó mediante SFC quiral en CHIRALCEL (OD-H 5 μ m, 250 x 20 mm; fase móvil: 60% de CO₂, 40% de EtOH), para obtener el **compuesto 12** (57 mg, 17% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.02 (s, 3 H) 4.28 (d a, *J*=13.0 Hz, 1 H) 4.61 (d a, *J*=13.0 Hz, 1 H) 6.01 (dd, *J*=3.3, 2.7 Hz, 1 H) 6.16 (t, *J*=55.5 Hz, 1 H) 6.40 (s a, 2 H) 6.53 (d, *J*=2.6 Hz, 1 H) 6.98 (s a, 1 H) 7.11 - 7.19 (m, 1 H) 7.73 - 7.78 (m, 1 H) 8.11 (dd, *J*=7.1, 2.7 Hz, 1 H) 8.41 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 8.87 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 10.42 (s a, 1 H) y el **compuesto 13** (72 mg, 21% de rendimiento), cuyo espectro de ¹H RMN concordaba con el del **compuesto 12**.

Tabla 1

Comp. N.º	Método	R2	R4	X1	---L-Ar	Estereoquímica en C3/sal
1	B1	H	CH ₃	CH		RS/CF ₃ COOH
2	B2	H	CH ₃	CH		RS
3	B3	H	CH ₃	CH		RS
4	B4	H	CH ₃	CH		RS

Comp. N.º	Método	R2	R4	X1	---L-Ar	Estereoquímica en C3/sal
5	B5	H	CH ₃	CF		R
6	B6	H	CH ₃	CF		R
7	B7	F	CH ₃	CF		R
8	B8	F	CH ₃	CF		R
9	B9	CF ₃	CH ₃	CF		R
10	B10	CF ₃	CH ₃	CF		R
11	B11	CF ₃	CHF ₂	CF		RS
12	B11	H	CHF ₂	CF		*R
13	B11	H	CHF ₂	CF		*S
14	B9	H	CHF ₂	CF		RS
15	B9	CF ₃	CH ₃	CF		R/CF ₃ COOH
16	B4	F	CH ₃	CF		R

Comp. N.º	Método	R2	R4	X1	---L-Ar	Estereoquímica en C3/sal
17	B4	F	CH ₃	CF		R
18	B4	F	CH ₃	CF		R
19	B4	CF ₃	CH ₃	CF		R
20	B9	CF ₃	CH ₃	CF		R/CF ₃ COOH
21	B9	CF ₃	CH ₃	CF		R
22	B4	CF ₃	CH ₃	CF		R
23	B9	CF ₃	CH ₃	CF		R/CF ₃ COOH
24	B11	CF ₃	CH ₃ OCH ₂	CF		RS
25	B11	CF ₃	CH ₃ OCH ₂	CF		RS
26	B11	CF ₃	CH ₃ OCH ₂	CF		RS
27	B11	CF ₃	CH ₃ OCH ₂	CF		*S
28	B11	CF ₃	CH ₃ OCH ₂	CF		*R
29	B11	CF ₃	CH ₃ OCH ₂	CF		*S

Comp. N.º	Método	R2	R4	X1	---L-Ar	Estereoquímica en C3/sal
30	B11	CF ₃	CH ₃ OCH ₂	CF		*R
31	B11	CF ₃	CH ₃ OCH ₂	CF		*S
32	B11	CF ₃	CH ₃ OCH ₂	CF		*R

Los Comp. N.º 1, 9, 15 y 20 se obtuvieron como una sal trifluoroacetato (.CF₃COOH).

C. Parte analítica

LCMS

Para la caracterización por (LC)MS de los compuestos de la presente invención, se emplearon los siguientes métodos.

Procedimiento general A

La medición por UPLC (cromatografía líquida de ultrarresolución) se llevó a cabo utilizando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprendía un organizador de muestras, una bomba binaria con un desgasificador, un horno de cuatro columnas, un detector de haz de diodos (DAD) y una columna según se especifique en los respectivos métodos. El detector MS estaba configurado con una fuente de ionización por electronebulización. Los espectros de masas se adquirieron en un detector SQD de cuadrupolo único (Waters) mediante un barrido de 100 a 1000 en 0.1 segundo con un retardo entre canales de 0.08 segundos. El voltaje de la aguja del capilar fue de 3.0 kV. El voltaje del cono fue de 25 V para el modo de ionización positivo y de 30 V para el modo de ionización negativo. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. Se empleó nitrógeno como gas nebulizante. La adquisición de datos se llevó a cabo con el software MassLynx-Openlynx.

Método 1:

Además del procedimiento general A: La UPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna RRHD Eclipse Plus-C18 (1.8 μm , 2.1 x 50 mm) de Agilent, con una tasa de flujo de 1.0 mL/min, a 50 °C, sin desviación al detector MS. Las condiciones de gradiente empleadas son las siguientes: de un 95% de A (NH_4AcO 6.5 mM en 95/5 de $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$) con un 5% de B (MeCN) a un 40% de A con un 60% de B en 3.8 min, a un 5% de A con un 95% de B en 4.6 min, manteniendo estas condiciones durante 5.0 min. Volumen de inyección: 2 μL .

Procedimiento general B

La medición por HPLC se llevó a cabo utilizando un sistema HP 1100 (Agilent Technologies) que comprendía una bomba (cuaternaria o binaria) con un desgasificador, un automuestreador, un horno para la columna, un detector de haz de diodos (DAD) y una columna según se especifique en los métodos respectivos. El detector MS (SQD, TOF) estaba configurado con una fuente de ionización por electronebulización. Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. La adquisición de datos se llevó a cabo con el software MassLynx-Openlynx.

B1: Los espectros de masas se adquirieron en un detector SQD de cuadrupolo único mediante un barrido de 100 a 1000 en 0.1 segundo con un retardo entre canales de 0.08 segundos. El voltaje de la aguja del capilar fue de 3.0 kV. El voltaje del cono fue de 20 V para el modo de ionización positivo y de 30 V para el modo de ionización negativo.

B2: Los espectros de masas se adquirieron en un detector de tiempo de vuelo (TOF) mediante un barrido de 100 a 750 en 0.5 segundos con un tiempo mínimo de lectura de 0.3 segundos. El voltaje de la aguja del capilar fue de 2.5 kV para el modo de ionización positivo y de 2.9 kV para el modo de ionización negativo. El voltaje del cono fue de 20 V para los modos de ionización positivo y negativo. Leucine-Enkephaline fue la sustancia estándar empleada para la calibración interna del detector de masas.

Método 2:

Además del procedimiento general B1: La HPLC en fase inversa se realizó en una columna Eclipse Plus-C18 (3.5 μ m, 2.1 x 30 mm) de Agilent, con una tasa de flujo de 1.0 mL/min a 60 °C. Las condiciones de gradiente empleadas son las siguientes: un 95% de A (NH₄AcO 6.5 mM en H₂O/MeCN 95/5) con un 5% de B (1/1 de MeCN/ MeOH) a un 100% de B en 5.0 min, que se mantuvo durante 5.15 min, y se equilibró hasta las condiciones iniciales a los 5.30 min hasta los 7.0 min. Volumen de inyección: 2 μ L.

Método 3:

Además del procedimiento general B2: La HPLC en fase inversa se realizó en una columna Eclipse Plus-C18 (3.5 μ m, 2.1 x 30 mm) de Agilent, con una tasa de flujo de 1.0 mL/min a 60 °C. Las condiciones de gradiente empleadas son las siguientes: un 95% de A (NH₄AcO 6.5 mM en H₂O/MeCN 95/5) con un 5% de B (1/1 de MeCN/ MeOH) a un 100% de B en 5.0 min, que se mantuvo hasta los 5.15 min, y se equilibró hasta las condiciones iniciales a los 5.3 min hasta los 7.0 min. Volumen de inyección: 2 μ L.

Método 4:

Además del procedimiento general B2: La HPLC en fase inversa se realizó en una columna Eclipse Plus-C18 (3.5 μ m, 2.1 x 30 mm) de Agilent, con una tasa de flujo de 1.0 mL/min a 60 °C. Las condiciones de gradiente empleadas son las siguientes: un 95% de A (NH₄AcO 6.5 mM en H₂O/MeCN 95/5) con un 5% de B (MeCN), que se mantuvo durante 0.2 min, a un 100% de B en 3.0 min, que se mantuvo durante 3.15 min, y se equilibró hasta las condiciones iniciales a los 3.3 min hasta los 5.0 min. Volumen de inyección: 2 μ L.

Procedimiento general C:

La medición por LC se llevó a cabo utilizando un sistema UPLC (cromatografía líquida de ultrarresolución) Acquity (Waters) que comprendía una bomba binaria con degasificador, un automuestreador, un detector de haz de diodos (DAD) y una columna según se especifique en los respectivos métodos más adelante, la columna se mantiene a una temperatura de 40°C. El

detector MS estaba configurado con una fuente de ionización por electronebulización. Los espectros de masas se adquirieron en un detector de triple cuadrupolo Quattro (Waters) mediante un barrido de 100 a 1000 en 0.2 segundos con un retardo entre barridos de 0.1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130 °C. El voltaje del cono fue de 20V para el modo de ionización positivo y para el negativo. Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se llevó a cabo con el software MassLynx-Openlynx (Waters).

Método 5:

Además del procedimiento general, la UPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna fenilo-hexilo Acquity BEH de Waters (partículas híbridas con puente de etilsiloxano/ sílice) (1.7 μ m, 2.1 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0.343 mL/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de NH₄AcO 7 mM/5% de MeCN; fase móvil B: 100% de MeCN) para un análisis con unas condiciones de gradiente de un 84.2% de A y un 15.8% de B (se mantuvo durante 0.49 min) a un 10.5% de A y un 89.5% de B en 2.18 min, se mantuvo durante 1.94 min y se restauraron las condiciones iniciales en 0.73 min, manteniéndolas durante 0.73 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 2 mL.

Puntos de fusión

Los valores son valores máximos o rangos de fusión, y se obtienen con incertidumbres experimentales que están normalmente asociadas con este método analítico.

Equipo FP81HT/FP90 o FP62 de Mettler

Para varios compuestos, los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un equipo FP62 de Mettler o un FP81HT/FP90 de Mettler. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 1, 3, 5 o 10 °C/minuto. La temperatura máxima fue de 300 °C. El punto de fusión se leyó en una pantalla digital.

Para varios compuestos, los puntos de fusión (m.p.) se determinaron con un medidor del punto de fusión WRS-2A que se adquirió en Shanghai

Precision y Scientific Instrument Co. Ltd. Los puntos de fusión se midieron con una tasa de calentamiento lineal de 0.2-5.0 °C/minuto. Los valores indicados son rangos de fusión. La temperatura máxima fue de 300 °C.

Tabla 2: Datos analíticos – t_R significa tiempo de retención (en min); $[M+H]^+$ significa la masa protonada del compuesto; método se refiere al método empleado para (LC)MS.

Comp. N.º	t_R	$[M+H]^+$	Método	Punto de fusión
1	0.83	304	1	87.2 °C (FP81HT/FP90)
2	2.62	370	1	162.6 °C (FP81HT/FP90)
3	1.83	380	1	n.d.
4	1.57	377	1	221 °C (FP81HT/FP90)
5	2.81	398	3	197.3 °C (FP62)
6	2.27	389	4	180 °C (FP81HT/FP90)
7	1.68	400	1	197 °C (FP81HT/FP90)
8	1.64	413	1	211 °C (FP81HT/FP90)
9	2.09	457	1	150.2 °C (FP62)
10	2.23	471	1	204.1 °C (FP62)
11	2.51	431	5	252.7 °C (FP81HT/FP90)
12	2.50	431	5	n.d.
13	2.50	431	5	n.d.
14	1.97	418	1	224.9 °C (FP81HT/FP90)
15	1.98	475	1	242.4 °C (FP62)
16	1.38	386	1	n.d.
17	1.78	400	1	174 °C (FP81HT/FP90)
18	2.08	454	1	n.d.

Comp. N.º	t _R	[M+H] ⁺	Método	Punto de fusión
19	2.91	450	2	>300 °C (FP62)
20	1.84	436	1	n.d.
21	1.81	436	1	n.d.
22	2.15	438	1	160.6 °C (FP62)
23	2.37	504	1	227 °C (FP62)
24	2.26	493	1	n.d.
25	2.28	480	1	n.d.
26	2.09	501	1	n.d.
27	2.22	493	1	126.1 °C (FP81HT/FP90)
28	2.21	493	1	121.8 °C (FP81HT/FP90)
29	2.21	480	1	134.7 °C (FP81HT/FP90)
30	2.22	480	1	137.6 °C (FP81HT/FP90)
31	2.52	501	5	253.5 °C (FP81HT/FP90)
32	2.54	501	5	250 °C (FP81HT/FP90)

n.d. significa no determinado

Métodos de SFC-MS:

Procedimiento general para los métodos de SFC-MS:

La medición por SFC se llevó a cabo utilizando un sistema Analytical SFC de Berger que comprendía un módulo de control de fluido de bomba dual FCM-1200 para suministrar dióxido de carbono (CO₂) y un modificador, un muestreador de líquidos automático CTC Analytics, un módulo de control térmico TCM-20000 para calentar la columna desde temperatura ambiente hasta 80 °C. Se empleó un detector de haz de fotodiodos Agilent 1100 UV que

disponía de una celda de flujo de alta presión que soportaba una presión de hasta 400 bares. El flujo procedente de la columna se desvió a un espectrómetro MS. El detector MS estaba configurado con una fuente de ionización a presión atmosférica. Los siguientes son los parámetros de ionización para el espectrómetro de masas ZQ de Waters: corona: 9 μ a, temp. de la fuente: 140 °C, cono: 30 V, temp. de la sonda: 450 °C, extractor: 3 V, 400L/h del gas de desolvatación, 70 L/h del gas del cono. Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un procesador de datos Micromass MassLynx-Openlynx de Waters.

Método 1:

Además del procedimiento general: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALCEL OD-H DAICEL (5 μ m, 4.6 x 250 mm) a 35 °C con una tasa de flujo de 3.0 mL/min. La fase móvil es CO₂, 40% de EtOH (+ 0.3% de iPrNH₂) manteniendo estas condiciones durante 7 min en modo isocrático.

Método 2:

Además del procedimiento general: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD-H DAICEL (10 μ m, 4.6 x 250 mm) a 35 °C con una tasa de flujo de 3.0 mL/min. La fase móvil es CO₂, 15 % de EtOH, 15% de isopropanol (+ 0.3% de iPrNH₂) manteniendo estas condiciones durante 7 min en modo isocrático.

Tabla 3: Datos analíticos de SFC – t_R significa tiempo de retención (en min); $[M+H]^+$ significa la masa protonada del compuesto; método se refiere al método empleado para el análisis por SFC/MS de los compuestos enantioméricamente puros.

Comp. N.º	t_R	$[M+H]^+$	% de área UV	Método	Orden de elución de los isómeros*
12	2.34	431	100	1	A

Comp. N.º	t _R	[M+H] ⁺	% de área UV	Método	Orden de elución de los isómeros*
13	3.18	431	100	1	B
31	1.80	501	100	2	A
32	2.64	501	100	2	B

*A se refiere al primer isómero que se eluye. B se refiere al segundo isómero que se eluye.

Rotaciones ópticas:

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro 341 de Perkin-Elmer con una lámpara de sodio y se presentan como se indica a continuación: $[\alpha]_{\lambda}^{t^{\circ}\text{C}}$ (c g/100 mL, disolvente).

Tabla 4: Datos analíticos – Valores de rotación óptica para los compuestos enantioméricamente puros

Comp. N.º	α_D (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (°C)
5	103.6	589	0.45	DMF	20
6	91.4	589	0.47	DMF	20
7	84.7	589	0.63	DMF	20
8	104.0	589	0.53	DMF	20
9	111.7	589	0.53	DMF	20
12	198.0	589	0.26	DMF	20
13	-207.5	589	0.86	DMF	20
15	108.7	589	0.55	DMF	20
16	-24.4	589	0.54	DMF	20
17	-28.3	589	0.53	DMF	20
18	-45.4	589	0.56	DMF	20
27	-142	589	0.5	DMF	20

Comp. N.º	α_D (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (°C)
28	134.2	589	0.48	DMF	20
29	130.1	589	0.49	DMF	20
30	-110.7	589	0.5	EtOH	20
31	-109.8	589	0.48	DMF	20
32	107.9	589	0.47	DMF	20

Ejemplos farmacológicos

Los compuestos que se proporcionan en la presente invención son inhibidores de la enzima 1 que escinde APP por el sitio β (BACE1). Se cree que la inhibición de BACE1, una proteasa aspártica, es relevante para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA). Se cree que la producción y la acumulación de péptidos β -amiloides ($A\beta$) a partir de la proteína precursora de β -amiloides (APP) son un factor clave para la aparición y el avance de la EA. El $A\beta$ se produce a partir de la proteína precursora de amiloide (APP) mediante la escisión secuencial en el extremo N- y C-terminal del dominio $A\beta$ por acción de la β -secretasa y γ -secretasa, respectivamente.

Cabe esperar que los compuestos de fórmula (I) ejerzan su efecto sustancialmente sobre BACE1 en virtud de su capacidad para inhibir la actividad enzimática. En la Tabla 1 se muestra el comportamiento de este tipo de inhibidores evaluados en un ensayo bioquímico basado en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) y un ensayo *q*lisa celular en células SKNBE2, el cual se describe más adelante, y que son adecuados para identificar este tipo de compuestos y, más particularmente, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I).

Ensayo bioquímico basado en FRET

Este ensayo es un ensayo basado en el ensayo de la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET). El sustrato de este ensayo es

un péptido de 13 aminoácidos derivado de la APP que contiene la mutación 'sueca' Lys-Met/Asn-Leu del sitio de escisión por acción de la β -secretasa en la proteína precursora de amiloide (APP). Este sustrato también contiene dos fluoróforos: El ácido (7-metoxicoumarin-4-il)acético (Mca) es un donante fluorescente con longitud de onda de excitación a 320 nm y de emisión a 405 nm, y el 2,4-dinitrofenilo (Dnp) es un aceptor extintor de la fluorescencia patentado. La distancia entre estos dos grupos se ha seleccionado de modo que al someterlos a excitación con luz, la energía fluorescente del donante sea extinguida de forma significativa por el aceptor, mediante la transferencia de energía por resonancia. Tras la escisión por acción BACE1, el fluoróforo Mca se separa del grupo extintor de la fluorescencia Dnp, lo cual restaura la producción de fluorescencia total del donante. El incremento de la fluorescencia está relacionado de forma lineal con la tasa de proteólisis (Koike H *et al.* *J. Biochem.* **1999**, 126, 235-242).

Resumiendo, en un formato de 384 pocillos, se incubaba la proteína BACE1 recombinante en una concentración final de 1 μ g/mL durante 120 min a temperatura ambiente con sustrato 10 μ M en tampón de incubación (tampón citrato 40 mM, pH 5.0, 0.04% de PEG, 4% de DMSO) en ausencia o presencia de compuesto. A continuación, la cantidad de proteólisis se mide directamente midiendo la fluorescencia a T=0 y T=120 (excitación a 320 nm y emisión a 405 nm). Los resultados se expresan en RFU, como diferencia entre T120 y T0.

Una curva de ajuste óptimo se ajusta mediante un método de mínimos cuadrados a la representación del % de controlmin respecto a la concentración de compuesto. A partir de esta, se puede obtener un valor de CI_{50} (concentración inhibitoria que provoca un 50% de inhibición de la actividad).

LC = mediana de los valores de control bajos

= control bajo: reacción sin enzima

HC = mediana de los valores de control altos

= control alto: reacción con enzima

% de efecto = $100 - [(muestra - LC) / (HC - LC) * 100]$

% de control = $(muestra / HC) * 100$

$$\% \text{ de controlmin} = (\text{muestra-LC}) / (\text{HC-LC}) * 100$$

Los siguientes compuestos ilustrativos se evaluaron esencialmente tal como se ha descrito anteriormente y exhibieron la siguiente actividad:

Tabla 5

Comp. N.º	Ensayo bioquímico basado en FRET pCl₅₀
1	4.92
2	5.43
3	6.87
4	6.63
5	7.43
6	7.71
7	7.38
8	7.48
9	7.47
10	7.32
11	6.97
12	7.43
13	4.74
14	6.76
15	7.44
16	7.31
17	7.17
18	7.08
19	6.75
20	6.99
21	7.02
22	6.65

Comp. N.º	Ensayo bioquímico basado en FRET pCI₅₀
23	6.74
24	5.50
25	5.30
26	5.54
27	<4.3
28	5.72
29	5.69
30	4.46
31	<4.3
32	5.76

Ensayo alisa celular en células SKNBE2

En dos ensayos alisa, se cuantifican los niveles de A β total y A β 42 producidos y secretados al medio de las células SKNBE2 de neuroblastoma humano. El ensayo se basó en las SKNBE2 de neuroblastoma humano que expresan la proteína precursora de amiloide natural (hAPP695). Los compuestos se diluyeron y añadieron a estas células, se incubaron durante 18 horas y a continuación se realizaron mediciones de A β 42 y A β total. A β total y A β 42 se miden mediante alisa de tipo sándwich. alisa es un ensayo de tipo sándwich que emplea un anticuerpo AbN/25 biotinilado adherido a microesferas recubiertas de estreptavidina y microesferas aceptoras conjugadas con el anticuerpo Ab4G8 o cAb42/26 para detectar A β total y A β 42 respectivamente. En presencia de A β total o A β 42, las microesferas llegan a estar muy próximas. La excitación de las microesferas donantes provoca la liberación de moléculas de oxígeno singlete que estimula una cascada de transferencia de energía en las microesferas aceptoras, lo cual hace que se emita luz. La emisión de luz se

mide después de incubar durante 1 hora (excitación a 650 nm y emisión a 615 nm).

Una curva de ajuste óptimo se ajusta mediante un método de mínimos cuadrados a la representación del % de controlmin respecto a la concentración de compuesto. A partir de esta, se puede obtener un valor de CI_{50} (concentración inhibitoria que provoca un 50% de inhibición de la actividad).

LC = mediana de los valores de control bajos

= control bajo: células preincubadas sin compuesto, sin Ab biotinilado en el alisa

HC = mediana de los valores de control altos

= control alto: células preincubadas sin compuesto

% de efecto = $100 - [(muestra - LC) / (HC - LC) * 100]$

% de control = $(muestra / HC) * 100$

% de controlmin = $(muestra - LC) / (HC - LC) * 100$

Los siguientes compuestos ilustrativos se evaluaron esencialmente tal como se ha descrito anteriormente y exhibieron la siguiente actividad:

Tabla 6

Comp. N.º	Ensayo alisa celular en células SKNBE2 Aβ42 pCI₅₀	Ensayo alisa celular en células SKNBE2 Aβtotal pCI₅₀
1	5.4	5.41
2	5.35	5.37
3	7	7.02
4	6.96	7.03
5	8.53	8.55
6	8.8	8.85
7	8.18	8.25
8	8.66	8.69

Comp. N.º	Ensayo alisa celular en células SKNBE2 Aβ42 pCI₅₀	Ensayo alisa celular en células SKNBE2 Aβtotal pCI₅₀
9	7.92	7.97
10	7.87	7.9
11	7.96	8.02
12	7.85	7.9
13	5.63	5.62
14	7.43	7.45
15	8.03	8.05
16	7.69	7.71
17	7.49	7.47
18	7.50	7.51
19	7.18	7.20
20	7.62	7.63
21	7.83	7.79
22	7.31	7.32
23	7.12	7.11
24	6.30	6.35
25	6.04	6.07
26	6.30	6.27
27	<5	<5
28	6.53	6.52
29	6.32	6.33
30	<5	<5
31	<5	<5
32	6.54	6.53

Demostración de la eficacia in vivo

Se pueden utilizar los agentes inhibidores de péptidos A β de la invención para tratar la EA en mamíferos, tales como seres humanos, o como alternativa, para demostrar la eficacia en modelos en animales tales como, sin carácter limitante, ratón, rata o cobaya. Puede tratarse de un mamífero al que no se le haya diagnosticado EA o puede que no tenga una predisposición genética a la EA, pero puede ser transgénico de modo que sobreproduzca y con el tiempo acumule A β de una forma similar a la observada en los seres humanos que padecen EA.

Los agentes inhibidores de péptidos A β se pueden administrar de cualquier forma estándar mediante cualquier método estándar. Por ejemplo, pero sin carácter limitante, los agentes inhibidores de péptidos A β pueden estar en forma de líquido, comprimidos o cápsulas que se administran por vía oral o por inyección. Los agentes inhibidores de péptidos β se pueden administrar en cualquier dosis que sea suficiente para reducir de forma significativa los niveles de péptidos A β en la sangre, el plasma sanguíneo, el suero, el líquido cefalorraquídeo (LCR) o el cerebro.

Para determinar si la administración aguda de un agente inhibidor del péptido A β 42 reduciría los niveles de péptidos A β *in vivo*, se utilizaron roedores no transgénicos, p. ej., ratones o ratas. Se examinaron animales tratados con el agente inhibidor de péptidos A β y se compararon con los no tratados o tratados con vehículo, y se cuantificaron los niveles cerebrales de A β 42 soluble y A β total mediante técnicas estándar, por ejemplo, mediante ELISA. Los periodos de tratamiento variaron entre horas (h) y días, y se ajustaron en función de los resultados de la inhibición de A β 42 una vez se pudo establecer un periodo de inicio del efecto.

Se muestra un protocolo típico para medir la inhibición de A β 42 *in vivo* pero es solamente una de las numerosas variaciones que se podrían utilizar para optimizar los niveles de A β detectable. Por ejemplo, los compuestos inhibidores de péptidos A β se formularon en hidroxipropil- β -ciclodextrina al 20%. Los agentes inhibidores de péptidos A β se administraron como una única dosis

oral (p.o.) o como una única dosis subcutánea (s.c.) a animales sometidos a ayuno durante la noche. Después de un periodo determinado, normalmente 2 o 4 h (según se indique en la Tabla 7), los animales se sacrificaron y se analizaron los niveles de A β 42.

Se recogieron muestras de sangre mediante decapitación y desangrado en tubos de extracción tratados con EDTA. La sangre se centrifugó a 1900 g durante 10 minutos (min) a 4 °C, y el plasma se recogió y se liofilizó para su posterior análisis. Se extirpó el cerebro del cráneo y el rombencéfalo. Se extirpó el cerebelo, y se separaron el hemisferio izquierdo y derecho. El hemisferio izquierdo se almacenó a -18 °C para el análisis cuantitativo de los niveles de compuesto de ensayo. El hemisferio derecho se lavó con tampón salino tamponado con fosfato (PBS), se congeló inmediatamente en hielo seco y se almacenó a -80 °C hasta su homogenización para los análisis bioquímicos.

Los cerebros de ratón de los animales no-transgénicos se resuspendieron en 8 volúmenes de DEA (dietilamina) al 0.4 %/NaCl 50 mM que contenían inhibidores de proteasas (Roche-11873580001 o 04693159001) por gramo de tejido, p. ej., para 0.158 g de cerebro, añadir 1.264 mL de DEA al 0.4%. Todas las muestras se homogenizaron en el sistema FastPrep-24 (MP Biomedicals) utilizando matriz de lisis D (MPBio #6913-100) a 6 m/s durante 20 segundos. Los homogenatos se centrifugaron a 221.300 x g durante 50 min. Los sobrenadantes de alta velocidad resultantes se transfirieron posteriormente a tubos eppendorf nuevos. Se neutralizaron nueve partes de sobrenadante con 1 parte de Tris-HCl 0.5 M a pH 6.8, y se utilizaron para cuantificar el A β total y A β 42.

Para cuantificar la cantidad de A β total y A β 42 en la fracción soluble de los homogenatos cerebrales, se utilizaron ensayos de inmunoabsorción enzimática. Resumiendo, los estándares (una dilución de A β 1-40 y A β 1-42 sintéticos, Bachem) se prepararon en un tubo eppendorf de 1.5 mL en Ultraculture, con concentraciones finales comprendidas entre 10 000 y 0.3 pg/mL. Las muestras y los estándares se coincubaron con anticuerpo N-

terminal marcado con HRPO para la detección de A β 42 y con el anticuerpo de dominio medio 4G8 para la detección de A β total. A continuación, se añadieron 50 μ L de conjugado/muestra o mezclas de conjugado/estándares a la placa recubierta de anticuerpo (los anticuerpos de captura reconocen selectivamente el extremo C-terminal de A β 42, anticuerpo JRF/cA β 42/26, para la detección de A β 42 y el extremo N-terminal de A β , anticuerpo JRF/rA β /2, para la detección de A β total). La placa se dejó incubar durante la noche a 4 °C para permitir la formación del complejo de anticuerpo-amiloide. Después de esta incubación y los pasos de lavado subsecuentes, la ELISA para cuantificar A β 42 finalizó mediante la adición del sustrato de peroxidasa fluorogénico Quanta Blu de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, IL). Se realizó una lectura después de 10 a 15 min (excitación a 320 nm /emisión a 420 nm).

Para la detección de A β total, se añadió conjugado de estreptavidina-peroxidasa, y 60 min después se realizó un paso de lavado adicional y se añadió sustrato de peroxidasa fluorogénico Quanta Blu de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, IL). Se realizó una lectura después de 10 a 15 min (excitación a 320 nm /emisión a 420 nm).

En este modelo, una inhibición de al menos un 20% de A β 42 en comparación con los animales no tratados sería conveniente.

Los siguientes compuestos ilustrativos se evaluaron esencialmente tal como se ha descrito anteriormente y exhibieron la siguiente actividad:

Tabla 7:

Comp. N.º	Aβ42 (% de ctrl)_Media	Aβtotal (% de ctrl)_Media	Dosis	Vía de administración	Tiempo tras la administración
7	73	99	30 mg/kg	p.o.	4 h.

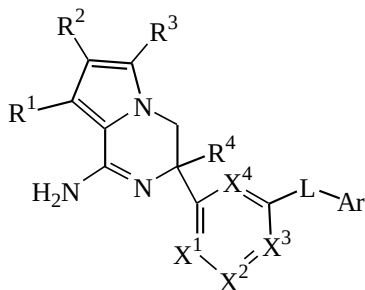
p.o. significa oral

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un compuesto de fórmula (I)



o un tautómero o forma estereoisomérica de este, donde

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-3} , mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}) y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^4 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-3} , metoximetilo, cicloalquilo C_{3-6} , mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}), homoarilo y heteroarilo;

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 son independientemente $C(R^5)$ o N, siempre que no más de dos de ellos representen N; R^5 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-3} , mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}) y cicloalquilo C_{3-6} ;

L es un enlace o -NHCO-;

Ar es homoarilo o heteroarilo;

donde homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}), mono- y polihalo(alquilo C_{1-3});

heteroarilo se selecciona del grupo constituido por piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo y oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo,

ciano, alquilo C_{1-3} , alquiloxi C_{1-3} , mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}), mono- y polihalo(alquiloxi C_{1-3}); o una sal de adición o un solvato de este.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-3} ;

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 son independientemente $C(R^5)$ donde cada R^5 se selecciona entre hidrógeno y halo;

L es un enlace o $-NHCO-$;

Ar es homoarilo o heteroarilo;

donde homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquiloxi C_{1-3} y polihalo(alquiloxi C_{1-3});

heteroarilo se selecciona del grupo constituido por piridilo, pirimidilo y pirazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquiloxi C_{1-3} y polihalo(alquiloxi C_{1-3}); o

una sal de adición o un solvato de este.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde

R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno;

X^1 es CF;

X^2 , X^3 , X^4 son CH;

L es un enlace o $-NHCO-$;

Ar es homoarilo o heteroarilo;

donde homoarilo es fenilo sustituido con cloro;

heteroarilo se selecciona del grupo constituido por piridilo y pirimidilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por cloro, fluoro, ciano, metilo y metoxi; o

una sal de adición o un solvato de este.

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde el átomo de carbono sustituido con R^4 tiene la configuración *R*.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 y R^3 son hidrógeno, R^2 es hidrógeno, fluoro o trifluorometilo; R^4 es metilo o difluorometilo; X^1 es CH o CF; X^2 , X^3 y X^4 son CH; L es -NHCO-; Ar es 5-cloropiridin-2-ilo, 5-cianopiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-ciano-3-fluoropiridin-2-ilo, 5-metoxipirazin-2-ilo o 1-difluorometilpirazol-3-ilo; o una sal de adición o un solvato de este.

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un portador farmacéuticamente aceptable.

7. Un proceso para preparar una composición farmacéutica como la que se define en la reivindicación 6, caracterizado por que se crea una mezcla íntima entre un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

8. Un compuesto como el que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para utilizar en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con el accidente cerebrovascular, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloides.

9. Un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo constituido por la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con el accidente cerebrovascular, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloides, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una composición farmacéutica como la que se define en la reivindicación 6.

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to the international application No. PCT/EP2012/053863 JANSSEN PHARMACEUTICA NV is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from TRABANCO-SUÁREZ, Andrés, Avelino to Janssen-Cilag S.A., dated 08 March 2011 (08.03.2011)
VIII-2-1(i v)		an assignment from DELGADO-JIMÉNEZ, Francisca to Janssen-Cilag S.A., dated 08 March 2011 (08.03.2011)
VIII-2-1(i v)		an assignment from Janssen-Cilag S.A. to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 08 March 2011 (08.03.2011)

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 29-08-13 (30) Prioridad (31) No. Prioridad 11157418.2 (32) Fecha 09-03-11 (33) País EP	(51) Int Cl: C07D 487/04 (71) Solicitante(s): JANSSEN PHARMACEUTICA NV (72) Inventor(es): TRABANCO-SUÁREZ, Andrés, Avelino y DELGADO-JIMÉNEZ, Francisca. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 09-10-13 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 07-03-12 No. de solicitud: PCT/EP2012/053863	(87) Publicación internacional Fecha: 13-09-12 No. publicación: WO 2012/120023 A1
(54) Título: “DERIVADOS DE 3,4-DIHIDROPIRROLO[1,2-a]PIRAZIN-1-ILAMINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE BETA-SECRETASA (BACE)”	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención se refiere a derivados de 3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1-ilamina como inhibidores de beta-secretasa, conocida también como la enzima que escinde la proteína precursora de amiloide por el sitio beta, BACE, BACE1, Asp2 o memapsina 2. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a procesos para preparar tales compuestos y composiciones, y al uso de tales compuestos y composiciones para prevenir y tratar trastornos en los que participa la beta-secreta, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), el deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con el accidente cerebrovascular, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson o demencia asociada con beta-amiloides.

Sector: Química Farmacéutica. Compuestos heterocíclicos, los cuales son inhibidores de beta-secretasa (BACE) y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades como demencia, enfermedad de Alzheimer (EA), entre otras.

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. 2004-10-04-**469** de un documento escrito en Inglés/ español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**

Firmado por:

Luc Quaghebeur

Titular Encargado

Certificación Notarial (Corporación)

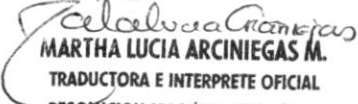
Certificación por la cual se certifica la firma precedente.

(fdo)

Notario Público
Jozef Coppens

Sigue legalización mediante Apostilla

Esta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

**Traducción oficial Nr 0465/04 del holandés al español por Sylvia E. van Uden,
traductora oficial**

Visto para legalización por nosotros, Jozef Coppens, notario con sede en B-
2350 Vosselaar, Bélgica, de la firma de Luc Quaghebeur, Vosselaar el
24/8/2004.

Vosselaar, 24-08-2004.

Sello redondo: Jozef Coppens, Notario de Vosselaar

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: BELGICA

Esta Acta pública

2. ha sido firmada por Coppens Jozef

3. actuando en calidad de Notario

4. y está prevista del sello de Notaria Vosselaar

Atestada

5. en Bruselas 6. el 31-8-2004

7. por el Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación
al Desarrollo

8. bajo el nr: 9805040831267560

9. sello

10. firma

[fue firmado]

C. Melard

Sello redondo: Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y
Cooperación al Desarrollo

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Bogotá, 2 octubre 2004


SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1995

JUZGADO DE COMERCIO

Acta de empresas

Nieuwe Kaai 41 – 2300 Turnhout

ACTA DE INSCRIPCION

Gastos: 30 euros Nr rep. 2004.00307 ROR 426

El suscrito secretario judicial del juzgado de comercio con sede en Turnhout confirma que la sociedad anónima JANSSEN PHARMACEUTICA (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) con sede en 2340 Beerse, Turnhoutseweg nr. 30, inscrito en el registro mercantil de Turnhout bajo el no. 4.203 y conocido en la base de datos empresarial bajo el no. 0403.834.160 fue fundada ante el notario Fernand Dierckx en Turnhout el 23 de octubre 1934. La sociedad también puede utilizar el nombre de “ Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development” dentro del marco de su departamnto de investigación y desarrollo. El nombre de la sociedad y la denominación comercial pueden utilizarse o bien sea en forma separada o en forma conjunta. El capital social de la sociedad asciende a cincuenta millones doscientos mil euros (50.200.000). El objetivo social es: todas las acciones que tengan relación directa o indirecta con la investigación científica, la compra, la fabricación, el acondicionamiento o el reempaque, la representación, el otorgamiento de licencias o tomar licencia, la venta , la importación y la exportación, arrendar y en general cerrar toda clase de transacciones con relación a productos farmacéuticos, fitofarmacéuticos, veterinarios, biológicos, químicos o relacionados al igual que accesorios médicos, veterinarios, hospitalarios y de laboratorio, de equipos electrónicos y sus

accesorios, incluyendo computadores con destino a empresas comerciales, financieras e industriales, de artículos de textil, alimentos, artículos de plástico y de empaque; la participación en el amplio sentido de la palabra en todas sus formas posibles en otras empresas a fundar o ya fundadas con un fin similar y con todas las implicaciones comerciales y financieras del caso; bienes muebles o inmuebles que tengan una relación directa o indirecta con el fin social incluyendo todas las acciones de gestión hasta la obtención, mantenimiento, protección, entrega, venta, obtención y entrega de licencia de todas las patentes, marcas de fábrica y comerciales individuales y colectivas y derechos de autor, el transporte por cuenta de terceros. Sin embargo está excluido del objetivo actuar como arrendador en acuerdos de arriendo financieros en el sentido de la Decisión Real no 55 del 10 de noviembre de mil novecientos sesenta y siete.

Se nombraron como directivos de la sociedad a:

Collier Dirk, nacido el 15.02.1956 con domicilio en Fazantenlaan 20, B-2610 Wilrijk

De Chaffoy de Courcelles Didier, nacido el 19.11.1952, con domicilio en Karel van Byenlaan 4, B-2340 Beerse.

Hex René, nacido el 15.03.1951 con domicilio en Dorpsveldstraat 200, B-3290 Diest.

Lauwers Ludo, 27.09.1951 con domicilio en Mussenburglei 120, B-2650 Edegem

Papa John A, nacido el 01.11.1950 con domicilio en 3 Stonehenge Lane, Bridgewater NJ 08807 Estados Unidos

Peterson Per, nacido el 11.07.1944 con domicilio en 380 Mountain Road, Basking Ridge New Jersey 07920, Estados Unidos

Poon Christine, nacida el 23.06.1952, con domicilio Library Place, Princeron NJ 08540, Estados Unidos


SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1998

Sheffield David, nacido el 24.09.1948, con domicilio en Sapphire Drive 10,
West Windsor NJ 08550, Estados Unidos

Shetty Ajit, nacida el 20.05.1946, con domicilio en Wielewaalstraat 12, B-
2350 Vosselaar

Van Reet Gustaaf, nacido el 02.10.1945 con domicilio en Populierenlaan
14, B-2460 Kasterlee

Van Waeyenberge Piet, nacido el 27.10.1938 con domicilio en
Eikelenbergstraat 20, B-1700 Dilbeek

Weisman Harlan, nacido el 17.07.1952, con domicilio Rosemont,
Pennsylvania 19010, 759 Applegate Lane, Estados Unidos

No se emitió un fallo sobre declaración de quiebra y no se entregó una
solicitud para llegar a un acuerdo judicial. Tampoco se estableció un acta
de disolución de manera que a la fecha esta sociedad existe legalmente y la
información arriba mencionada es correcta.

Se procede a expedir el acta en Turnhout el 23 de agosto 2004.

El secretario

[fue firmado]

J. Meyvis

Sello redondo: Juzgado de Comercio de Turnhout

Nosotros, G. Somers, Juez encargado Presidente del Juzgado de Comercio
con sede en Turnhout declaramos que la firma del señor J. Meyvis,
secretario ante este juzgado es auténtica.

Turnhout, 24 de agosto 2004

[fue firmado]

presidente encargado, G. Somers


SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1995

Sellos:

Visto por el servicio Federal estatal de Justicia para legalización de la firma
de G. Somers. Bruselas, 30-08-2004.

El funcionario autorizado, Y van Hauwaert

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: BELGICA

Esta Acta pública

2. ha sido firmada por Van Hauwaert, Yannick

3. actuando en calidad de funcionario público

4. y está prevista del sello de FOD Justicia, Bruselas

Atestada

5. en Bruselas 6. el 31-8-2004

7. por el Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación
al Desarrollo

8. bajo el nr: 9805040831267340

9. sello

10. firma

[fue firmado]

C. Melard

Sello redondo: Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y
Cooperación al Desarrollo

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Bogotá, 2 octubre 2004


SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1995

RECHTBANK VAN KOOPHANDEL

AKTEN VAN ONDERNEMINGEN

NIEUWE KAAI 41 - 2300 TURNHOUT

GETUIGSCHRIFT VAN INSCHRIJVING

KOST:30.00 euro Rep.nr.2004.00307 ROR.426

De ondergetekende Griffier van de Rechtbank van Koophandel, zitting houdende te Turnhout, bevestigt dat de Naamloze Vennootschap JANSSEN PHARMACEUTICA (JANSSEN PHARMACEUTICA NV), met maatschappelijke zetel te 2340 Beerse, Turnhoutseweg nr 30, ingeschreven is in het handelsregister te Turnhout onder nr 4.203, en gekend bij de Kruispuntbank van Ondernemingen onder nr 0403.834.160, werd opgericht voor het ambt van Notaris Fernand Dierckx te Turnhout op 23 oktober 1934.

De vennootschap kan ook binnen het kader van haar onderzoeks- en ontwikkelingsdivisie de handelsnaam "Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development" gebruiken.

De vennootschapsnaam en de handelsbenaming kunnen zowel afzonderlijk als samen gebruikt worden.

Het maatschappelijk kapitaal van de vennootschap bedraagt vijftig miljoen tweehonderdduizend (50.200.000) Euro.

De maatschappelijke doelstelling is: alle handelingen die rechtstreeks of onrechtstreeks verband houden met het wetenschappelijk onderzoek, het aankopen, de fabricage, de conditionering of het wederverpakken, de vertegenwoordiging, het licentiegeven of het in licentie nemen, de verkoop, de import en de export, het in huur geven en in het algemeen het afsluiten van alle mogelijke transacties met betrekking tot farmaceutische, fytofarmaceutische, veterinaire, biologische, chemische of aanverwante producten, alsmede medische, veterinaire, hospitaal- en laboratoriatuurnodigheden, van elektronische apparatuur en hun onderdelen, waaronder begrepen computers, bestemd voor commerciële, financiële en industriële ondernemingen, van textielwaren, voedingswaren, plasticwaren en verpakkingswaren; het deelnemen, in de ruimste betekenis op alle mogelijke wijze in andere op te richten of reeds opgerichte ondernemingen met gelijkaardig doel, diensvolgens over te gaan tot alle handels of financiële bewerkingen; roerende of onroerende, die rechtstreeks of onrechtstreeks met het maatschappelijk doel verbandhouden, met inbegrip van het stellen van alle daden van beheer en beschikking strekkende tot verkrijging, handhaving, bescherming, overdracht, verkoop, licentienemen en in licentiegeven van alle octrooien individuele en collectieve fabrieks- en handelsmerken en auteursrechten, het vervoer voor rekening van derden. Van het doel is echter uitgesloten, het optreden als verhuurder in financieringshuurovereenkomsten in de zin van het Koninklijk Besluit nummer 55 dd. tien november negentienhonderd zevenenzestig.

Tot bestuurders van de vennootschap werden benoemd:

Collier Dirk, geboren op 16.02.1956, wonende te Fazantenlaan 20, B-2610 Wilrijk

De Chaffoy de Courcelles Didier, geboren op 19.11.1952, wonende te Karel van Nyenlaan 4, B-2340 Beerse

Hex René, geboren op 15.03.1951, wonende te Dorpsveldstraat 200, B-3290 Diest

Lauwers Ludo, 27.09.1951, wonende te Mussenburglei 120, B-2650 Edgem

Papa John A, geboren op 01.11.1950, wonende te 3 Stonehenge Lane, Bridgewater, NJ 08807, USA

Peterson Per, geboren op 11.07.1944, wonende te 380 Mountain Road, Basking Ridge, New Jersey 07920, USA

Poon Christine, geboren op 23.06.1952, wonende te 72 Library Place, Princeton, NJ 08540, USA

Sheffield David, geboren op 24.09.1948, wonende te Sapphire Drive 10, West Windsor, NJ 08550, USA

Shetty Ajit, geboren op 20.05.1946, wonende te Wielewaalstraat 12, B-2350 Vosselaar

Van Reet Gustaaf, geboren op 02.10.1945, wonende te Populierenlaan 14, B-2460 Kasterlee

Van Waeyenberge Piet, geboren op 27.10.1938, wonende te Eikelenbergstraat 20, B-1700 Dilbeek

Weisman Harlan, geboren op 17.07.1952, wonende te Rosemont, Pennsylvania 19010, 759 Applegate Lane, USA

Er werd geen vonnis tot faillietverklaring uitgesproken en er werd geen aanvraag ingediend tot het bekomen van een gerechtelijk akkoord.

Er is eveneens geen akte tot ontbinding neergelegd, zodat deze vennootschap op vandaag rechtmatig bestaat en de bovenstaande gegevens juist zijn.

Ter oorkonde waarvan het tegenwoordig getuigschrift wordt afgeleverd, te Turnhout op 23 augustus 2004

de griffier,

J. Meyvis



Wij, G.Somers, Rechter wvd. Voorzitter van de Rechtbank van Koophandel, zitting houdende te Turnhout, verklaren echt en authentiek de handtekening van de Heer J. Meyvis, griffier bij deze Rechtbank, hiervoor gekwalificeerd.

Turnhout, 24 augustus 2004

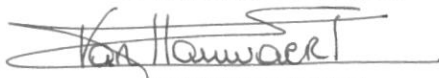


de wvd. Voorzitter
G.Somers

Gezien in de FEDERALE OVERHEIDSDIENST
JUSTITIE voor legalisatie van de handtekening
van G. Somers
Brussel, ...

30-08-2004

De gemachtigde ambtenaar,


Y VAN HAUWAERT



APOSTILLE

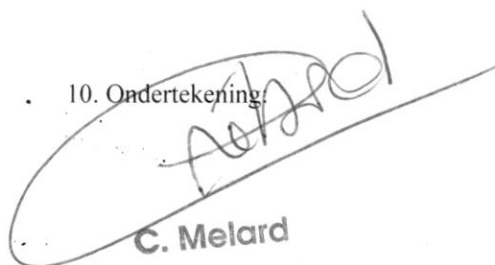
(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Van Hauwaert, Yannick
3. handelend in de hoedanigheid van: Ambtenaar
4. is voorzien van het zegel/ de stempel van: FOD Justitie
Bruxelles

Voor echt verklaard

5. Te Brussel 6. Op: 31/08/2004
7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse
Handel en Ontwikkelingssamenwerking
8. Onder nr. **9805040831267340**
9. Zegel/Stempel
10. Ondertekening:




C. Melard

Los abajo firmados, **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Bélgica.

con domicilio en Turnhoutseweg 30
B-2340
Beerse, Bélgica.

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



LUC QUAGHEBEUR
PROXY HOLDER

The undersigned, **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, a corporation organized and existing under the laws of Belgium.

domiciled at Turnhoutseweg 30
B-2340
Beerse, Belgium.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, 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

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Bélgica

{ss}

Beerse

Hoy de de 200 , 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 **JANSSEN**

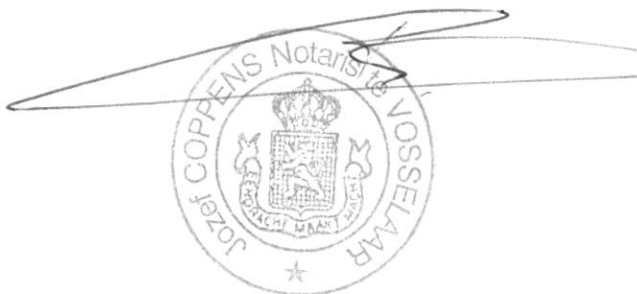
PHARMACEUTICA N.V., la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de **Bélgica**, domiciliada en la ciudad de **Beerse**, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social;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

Gezien door ons, Jozef COPPENS, notaris
verblijvende te B-2350 Vosselaar, België
voor echtverklaring van de handtekening
van Luc Quaghebeur
Vosselaar, de 24/10/2004

Vu par nous, Jozef COPPENS, notaire,
résident à B-2350 Vosselaar, Belgique, pour
certification de la signature de Luc Quaghebeur
Vosselaar, le 24/10/2004



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Belgium

{ss}

Beerse

On this day of , 200 , 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 **JANSSEN**

PHARMACEUTICA N.V., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the **Belgium**, domiciled at the City of **Beerse**, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of **Belgium**, 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 County the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.



APOSTILLE

(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Coppens, Jozef
3. handelend in de hoedanigheid van: Notaris
4. is voorzien van het zegel/ de stempel van: Notaris Vosselaar

Voor echt verklaard

5. Te Brussel 6. Op: 31/08/2004
7. Door de Federale Overheidsdiens Buitenlandse Zaken, Buitenlandse Handel en Ontwikkelingssamenwerking

8. Onder nr.: 9805040831267560

9. Zegel/Stempel

10. Ondertekening:
C. Melard



(10) International Publication Number
WO 2012/120023 A1(43) International Publication Date
13 September 2012 (13.09.2012)

(51) International Patent Classification:

C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/053863

(22) International Filing Date:

7 March 2012 (07.03.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11157418.2 9 March 2011 (09.03.2011) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): TRABANCO-SUÁREZ, Andrés, Avelino [ES/ES]; c/o Janssen-Cilag S.A., Calle Jarama, 75, Poligono Industrial, E-45007 Toledo (ES). DELGADO-JIMÉNEZ, Francisca [ES/ES]; c/o Janssen-Cilag S.A., Calle Jarama, 75, Poligono Industrial, E-45007 Toledo (ES).

(74) Common Representative: JANSSEN PHARMACEUTICA NV; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(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, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

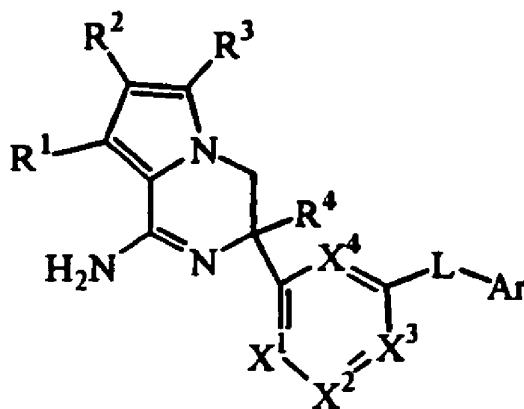
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

(54) Title: 3,4-DIHYDRO-PYRROLO[1,2-a]PYRAZIN-1-YLAMINE DERIVATIVES USEFUL AS INHIBITORS OF BETA-SECRETASE (BACE)



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to novel 3,4-dihydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1-ylamine derivatives as inhibitors of beta-secretase, also known as beta-site amyloid cleaving enzyme, BACE, BACE1, Asp2, or memapsin2. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising such compounds, to processes for preparing such compounds and compositions, and to the use of such compounds and compositions for the prevention and treatment of disorders in which beta-secretase is involved, such as Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment, senility, dementia, dementia with Lewy bodies, Down's syndrome, dementia associated with stroke, dementia associated with Parkinson's disease or dementia associated with beta-amyloid.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PRD3205F - PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2012/053863	International filing date (<i>day/month/year</i>) 07/03/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 09/03/2011
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA NV		

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

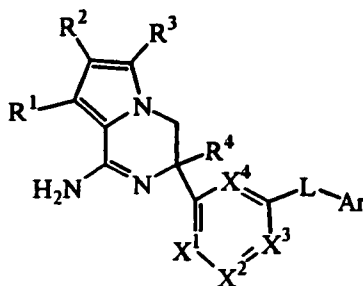
- 73 - *modified*

ABSTRACT

**3,4-DIHYDRO-PYRROLO[1,2-a]PYRAZIN-1-YLAMINE DERIVATIVES USEFUL
AS INHIBITORS OF BETA-SECRETASE (BACE)**

5

The present invention relates to novel 3,4-dihydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1-ylamine derivatives as inhibitors of beta-secretase, also known as beta-site amyloid
10 cleaving enzyme, BACE, BACE1, Asp2, or memapsin2. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising such compounds, to processes for preparing such compounds and compositions, and to the use of such compounds and compositions for the prevention and treatment of disorders in which beta-secretase is involved, such as
15 Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment, senility, dementia, dementia with Lewy bodies, Down's syndrome, dementia associated with stroke, dementia associated with Parkinson's disease or dementia associated with beta-amyloid.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/053863

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/4985 A61K31/506 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 practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/076284 A2 (WYETH CORP [US]; MALAMAS MICHAEL SOTIRIOS [US]; ERDEI JAMES JOSEPH [US] 20 July 2006 (2006-07-20) the whole document	1-9
A	WO 2009/022961 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; CHESSARI GIANNI [GB]) 19 February 2009 (2009-02-19) the whole document	1-9



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 document 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

30 March 2012

Date of mailing of the international search report

20/04/2012

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

Sarakinos, Georgios

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

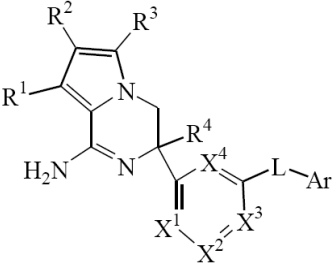
Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/053863

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006076284	A2	20-07-2006	AR 052458 A1 21-03-2007
		AU 2006205127 A1 20-07-2006	
		BR PI0606690 A2 14-07-2009	
		CA 2593515 A1 20-07-2006	
		CN 101103034 A 09-01-2008	
		CR 9244 A 07-09-2007	
		EP 1836208 A2 26-09-2007	
		EP 2264036 A1 22-12-2010	
		JP 2008526966 A 24-07-2008	
		KR 20070095948 A 01-10-2007	
		PA 8660001 A1 08-09-2006	
		PE 08422006 A1 12-10-2006	
		US 2006160828 A1 20-07-2006	
		US 2009253716 A1 08-10-2009	
		WO 2006076284 A2 20-07-2006	
		ZA 200705783 A 25-09-2008	

WO 2009022961	A1	19-02-2009	AR 066562 A1 26-08-2009
		AU 2008287576 A1 19-02-2009	
		CA 2687332 A1 19-02-2009	
		CN 101796052 A 04-08-2010	
		CO 6241108 A2 20-01-2011	
		EC SP099755 A 28-12-2009	
		EP 2155749 A1 24-02-2010	
		JP 2010526879 A 05-08-2010	
		KR 20100016534 A 12-02-2010	
		PE 02902009 A1 09-04-2009	
		RU 2009143105 A 20-06-2011	
		TW 200902499 A 16-01-2009	
		US 2008287462 A1 20-11-2008	
		US 2010324072 A1 23-12-2010	
		UY 31084 A1 05-01-2009	
		WO 2009022961 A1 19-02-2009	

 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: 29-08-13		 I	
(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04			
(71) Solicitante(s): JANSSEN PHARMACEUTICA NV			
(72) Inventor(es): TRABANCO-SUÁREZ, Andrés, Avelino y DELGADO-JIMÉNEZ, Francisca.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País			
11157418.2 09-03-11 EP			
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 09-10-13		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 13-09-12	
Fecha de presentación de la solicitud: 07-03-12		No. Publicación: WO 2012/120023 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2012/053863			
(54) Título: DERIVADOS DE 3,4-DIHIDROPIRROLO[1,2-a]PIRAZIN-1-ILAMINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE BETA-SECRETASA (BACE).			
(57) Resumen - Reivindicación(es):			
Resumen.- La presente invención se refiere a derivados de 3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1-ilamina como inhibidores de beta-secretasa, conocida también como la enzima que escinde la proteína precursora de amiloide por el sitio beta, BACE, BACE1, Asp2 o memapsina 2. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a procesos para preparar tales compuestos y composiciones, y al uso de tales compuestos y composiciones para prevenir y tratar trastornos en los que participa la beta-secreta, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), el deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con el accidente cerebrovascular, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson o demencia asociada con beta-amiloides. Sector: Química Farmacéutica. Compuestos heterocíclicos, los cuales son inhibidores de beta-secretasa (BACE) y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades como demencia, enfermedad de Alzheimer (EA), entre otras.			

 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: 29-08-13			
(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04			
(71) Solicitante(s): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.			
(72) Inventor(es): TRABANCO-SUÁREZ, Andrés, Avelino y DELGADO-JIMÉNEZ, Francisca.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País			
11157418.2 09-03-11 EP			
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 09-10-13		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 13-09-12	
Fecha de presentación de la solicitud: 07-03-12		No. publicación: WO 2012/120023 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2012/053863			
(54)Título: DERIVADOS DE 3,4-DIHIDROPIRROLO[1,2-a]PIRAZIN-1-ILAMINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE BETA-SECRETASA (BACE).			