

**TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN QUE COMPRENDE LA
ADMINISTRACIÓN DE 2-AMINO-3,5,5-TRIFLUORO-3,4,5,6-
TETRAHIDROPIRIDINAS**

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención proporciona combinaciones que
comprenden compuestos que actúan como inhibidores de BACE1
y otros compuestos útiles en el tratamiento de trastornos
neurodegenerativos o cognitivos. Aspectos separados de la
invención se dirigen al uso combinado de dichos compuestos
10 para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos o
cognitivos.

TÉCNICA ANTERIOR

15 La demencia es un síndrome clínico caracterizado por
déficits en varias áreas de la cognición que no pueden
explicarse por el envejecimiento normal, un deterioro
evidente de la función y una ausencia de delirio. Además,
normalmente se encuentran presentes síntomas
neuropsiquiátricos y hallazgos neurológicos focales. La
demencia se clasifica adicionalmente según la etiología. La
20 enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de
demencia, seguida por la demencia combinada de EA y
vascular, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy
(DCL) y demencia frontotemporal.

Se considera que los depósitos β -amiloides y los ovillos neurofibrilares constituyen caracterizaciones patológicas principales asociadas con la EA, que se caracteriza por la pérdida de memoria, cognición, razonamiento, juicio y orientación. A medida que la enfermedad avanza, también se ven afectadas las capacidades motrices, sensoriales y lingüísticas hasta que se produce una deficiencia global de múltiples funciones cognitivas. Los depósitos β -amiloides son principalmente acumulaciones de péptido $A\beta$, que a su vez es un producto de la proteólisis de la proteína precursora amiloide (APP, por sus siglas en inglés) como parte de la vía β -amiloidogénica. El péptido $A\beta$ resulta de la escisión de la APP en los extremos C terminales por una o más γ -secretasas y en el extremo N terminal por la enzima β -secretasa (BACE1), también conocida como aspartil proteasa 2. La actividad de BACE1 se correlaciona directamente con la generación de péptido $A\beta$ a partir de la APP.

Estudios indican que la inhibición de la BACE1 impide la producción de péptido $A\beta$. Además, la BACE1 se colocaliza con su APP de sustrato en compartimientos de Golgi y endocíticos (Willem M, et al. Semin.Cell Dev. Biol, 2009, 20, 175-182). Estudios de desactivación en ratones han

demostrado la ausencia de formación de péptido amiloide mientras los animales son saludables y fértiles (Ohno M, et al. Neurobiol. Dis., 2007, 26, 134-145). La ablación genética de BACE1 en ratones que sobreexpresan la APP ha
5 demostrado la ausencia de la formación de placas y la reversión de déficits cognitivos (Ohno M, et al. Neuron; 2004, 41, 27-33). Los niveles de BACE1 son elevados en los cerebros de pacientes con EA esporádica (Hampel y Shen, Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2009, 69, 8-12).

10 Estos hallazgos convergentes indican que la inhibición de BACE1 puede ser un objetivo terapéutico para el tratamiento de la EA, así como también de trastornos para los cuales es beneficiosa una reducción de los depósitos de A β .

15 En la Conferencia Internacional de la Asociación de Alzheimer de 2012 en Vancouver, varios desarrolladores de fármacos anunciaron sus inhibidores de BACE1 en ensayos clínicos. Científicos de Eli Lilly informaron sobre sus investigaciones preclínicas con LY2886721, que había
20 entrado en un estudio de Fase II. Merck presentó una serie de pósters detallando los estudios en Fase I de su inhibidor de BACE, MK-8931, y anunció el comienzo de estudios en Fase III separados que evaluarán el compuesto

durante dos años en personas con enfermedad de Alzheimer prodrómica. En los últimos años se han publicado numerosas solicitudes de patente dirigidas a inhibidores de BACE1.

5 AstraZeneca anunció el descubrimiento de AZD3839, un potente inhibidor selectivo de BACE1, candidato clínico para el tratamiento de la EA (Jeppsson, F., et al. JBC, 2012, 287, 41245-41257) en octubre de 2012. Los esfuerzos que condujeron al descubrimiento de AZD3839 se describieron adicionalmente en Ginman, T., et al. Journal of Medicinal
10 Chemistry, 2013, 56, 4181-4205. La publicación de Ginman describe los inconvenientes que hubo que superar con relación al descubrimiento e identificación de AZD3839. Estos inconvenientes se relacionaron con la deficiente penetración de la barrera sangre-cerebro y el eflujo
15 mediado por la glicoproteína P de los compuestos, lo que resultó en una falta de exposición del cerebro.

El manuscrito de Ginman planteó la hipótesis de que las diferencias se deberían en gran medida a las estructuras nucleares y se proporcionaron datos sobre la
20 Relación de Actividad Estructural en los que se indicaron las propiedades in vitro de los compuestos presentados en cuatro tablas según los subtipos de núcleos. En la tabla 4 se describen una serie de compuestos que contienen amidina

que se consideraron interesantes desde el punto de vista de la actividad. Sin embargo, los datos sugieren que el núcleo que contiene amidina no exhibió un perfil de permeabilidad de la barrera sangre-cerebro favorable.

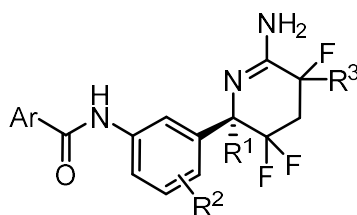
5 Los investigadores de Hoffmann-La Roche y Siena Biotech también informaron sobre el descubrimiento de compuestos que contienen amidina (Woltering, T. J., et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, 23, 4239-4243). Se descubrió que estos compuestos (compuestos 17 y 18 en el documento)
10 no tienen ningún efecto in vivo (falta de reducción de A β 40 en el cerebro en ratones naturales).

El documento WO2015/124576 da a conocer 2-amino-3,5,5-trifluoro-3,4,5,6-tetrahidropiridinas.

COMPENDIO DE LA INVENCION

15 En contraste con las enseñanzas de Ginman, et al. y Woltering, T. J., et al., los inventores de la presente han descubierto una serie de compuestos de amidina que penetran en el cerebro y son de este modo capaces de inhibir la BACE1 en el cerebro después de una dosis periférica de
20 dichos compuestos. Por lo tanto, la presente invención se relaciona con dichos inhibidores de BACE1 en combinación con otros compuestos útiles en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos o cognitivos.

Por lo tanto, en una realización la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, comprendiendo el método la administración combinada a un paciente que lo
5 necesita de cantidades terapéuticamente efectivas de 1) un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

en donde Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, isotiazolilo,
15 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, furazanilo y 1,2,4-tiadiazolilo y en donde el Ar está opcionalmente sustituido con uno o más de entre halógeno, CN, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R¹ es alquilo C₁-C₃ o fluoroalquilo C₁-C₃;

R² es hidrógeno, halógeno, fluoroalquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃;

R^3 es alquilo C_1-C_3 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 2) un compuesto útil en la inmunoterapia de Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptido $A\beta$ activa o pasiva, un antagonista de receptor de NMDA, un inhibidor de acetilcolina esterasa, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio, un inhibidor de la agregación de Tau o un SSRI.

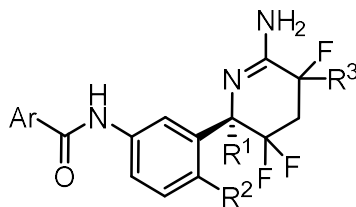
La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende 1) un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 2) un compuesto útil en la inmunoterapia de Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptido $A\beta$ activa o pasiva, un antagonista de receptor de NMDA, un inhibidor de acetilcolina esterasa, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio, un inhibidor de la agregación de Tau o un SSRI y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la presente invención se dirige al uso de 1) un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 2) un compuesto útil en la inmunoterapia de Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptido $A\beta$ activa o pasiva, un antagonista de receptor de NMDA, un inhibidor de

acetilcolina esterasa, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio, un inhibidor de la agregación de Tau o un SSRI en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo.

5 En una realización, la invención proporciona 1) un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 2) un compuesto útil en la inmunoterapia de Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptido A β activa o pasiva, un
10 antagonista de receptor de NMDA, un inhibidor de acetilcolina esterasa, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio, un inhibidor de la agregación de Tau o un SSRI para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo.

15 En una realización, el inhibidor de BACE1 de la presente invención es de Fórmula Ia



Fórmula Ia;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, R¹ es CH₃.

En una realización, R² es F o H.

En una realización, R^3 es CH_3 .

En una realización, Ar está opcionalmente sustituido con uno o más de entre F, Cl, CN, alquilo C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3 .

5 En una realización, la estereoquímica es (2*R*,5*S*).

En una realización, Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

En una realización, Ar es piridilo opcionalmente sustituido.

10 En una realización, Ar es pirimidilo opcionalmente sustituido.

En una realización, Ar es pirazinilo opcionalmente sustituido.

15 En una realización, Ar es imidazolilo opcionalmente sustituido.

En una realización, Ar es pirazolilo opcionalmente sustituido.

En una realización, Ar es 1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido.

20 En una realización, Ar es tiofenilo opcionalmente sustituido.

En una realización, Ar es oxazolilo opcionalmente sustituido.

En una realización, Ar es isoxazolilo opcionalmente sustituido.

En una realización, Ar es 1,3,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido.

5 En una realización, Ar es tiazolilo opcionalmente sustituido.

En una realización, Ar es isotiazolilo opcionalmente sustituido.

10 En una realización, Ar es 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido.

En una realización, Ar es 1,2,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido.

En una realización, Ar es furazanilo opcionalmente sustituido.

15 En una realización, Ar es 1,2,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido.

20 En una realización de la presente invención, el inhibidor de BACE1 está isotópicamente marcado, es decir con uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrados normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de

hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{125}I , respectivamente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5 La Figura 1 muestra la estructura cristalina del compuesto del ejemplo 48. El método de rayos X utilizado no puede distinguir entre hidrógeno (^1H) y deuterio (D o ^2H). Por lo tanto, los átomos de deuterio en el grupo d3-metoxi se representan como hidrógeno.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ " se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, a modo no taxativo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-propilo, n-pentilo y n-hexilo. De manera similar, la expresión "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ de cadena lineal o ramificada" se refiere a un hidrocarburo saturado que tiene de uno a tres átomos de carbono inclusive. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, a modo no taxativo, metilo, etilo y n-propilo.

15

20

Del mismo modo, el término "alcoxi C₁-C₆" se refiere a un grupo alcoxi saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, inclusive, con la valencia abierta en el oxígeno. Ejemplos de tales
5 sustituyentes incluyen, a modo no taxativo, metoxi, etoxi, n-butoxi, t-butoxi y n-hexiloxi. El "alcoxi C₁-C₆" está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "fluoroalquilo C₁-C₆" se refiere a un hidrocarburo saturado
10 de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive sustituidos con uno o más átomos de flúor. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, a modo no taxativo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1-fluoroetilo, monofluorometilo, difluorometilo, 1,2-
15 difluoroetilo y 3,4 difluorohexilo. De manera similar, la expresión "fluoroalquilo C₁-C₃ de cadena lineal o ramificada" se refiere a un hidrocarburo saturado que tiene de uno a tres átomos de carbono, inclusive, sustituidos con uno o más átomos de flúor por átomo de carbono.

20 El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

La expresión "alquenilo C₂₋₆" se refiere a un grupo alquenilo ramificado o sin ramificar que tiene de dos a

seis átomos de carbono y un enlace doble incluyendo, a modo no taxativo, etenilo, propenilo y butenilo.

La expresión "alquinilo C₂₋₆" significará un grupo alquinilo ramificado o sin ramificar que tiene de dos a
5 seis átomos de carbono y un enlace triple incluyendo, a modo no taxativo, etinilo, propinilo y butinilo.

A lo largo de toda la descripción y las reivindicaciones, el número de cada compuesto corresponde al número de los experimentos en los cuales se divulga el
10 método de fabricación. Los compuestos 4 y 18 se resintetizaron utilizando un método modificado de fabricación tal como se divulga en los ejemplos 4a y 18a.

Tal como se utiliza en la presente, la frase "cantidad efectiva", cuando se aplica a un compuesto de la
15 invención, pretende denotar una cantidad suficiente como para provocar un efecto biológico pretendido. La frase "cantidad terapéuticamente efectiva", cuando se aplica a un compuesto de la invención, pretende denotar una cantidad del compuesto que es suficiente como para mejorar, paliar,
20 estabilizar, revertir, ralentizar o retrasar el avance de un trastorno o estado de enfermedad o de un síntoma del trastorno o enfermedad. En una realización, el método de la presente invención prevé la administración de combinaciones

de compuestos. En estos casos, la "cantidad efectiva" es la cantidad de la combinación que es suficiente para provocar el efecto biológico pretendido.

5 Los términos "tratamiento" o "tratar", tal como se utilizan en la presente, significan mejorar o revertir el avance o la gravedad de una enfermedad o trastorno, o mejorar o revertir uno o más síntomas o efectos secundarios de dicha enfermedad o trastorno. "Tratamiento" o "tratar", tal como se utilizan en la presente, también significan
10 inhibir o bloquear, como en retardar, detener, contener, impedir u obstruir, el avance de un sistema, afección o estado de una enfermedad o trastorno. A los efectos de esta invención, "tratamiento" o "tratar" significan, además, un abordaje para obtener resultados clínicos beneficiosos o
15 deseados, en donde "resultados clínicos beneficiosos o deseados" incluye, a modo no taxativo, alivio de un síntoma, disminución del alcance de un trastorno o enfermedad, estado de una enfermedad o trastorno estabilizado (es decir, que no empeora), retraso o
20 ralentización de un estado de enfermedad o trastorno, mejoría o paliación de un estado de enfermedad o trastorno y remisión de una enfermedad o trastorno, ya sea parcial o total, detectable o no detectable.

El término "combinado" tal como se utiliza en la presente en el contexto del método de la invención que comprende la administración combinada de cantidades terapéuticamente efectivas de 1) un inhibidor de BACE1 de
5 Fórmula I y 2) un compuesto útil en la inmunoterapia de Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptido A β activa o pasiva, un antagonista de receptor de NMDA, un inhibidor de acetilcolina esterasa, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio, un inhibidor
10 de la agregación de Tau o un SSRI, se pretende que signifique la administración de el inhibidor de BACE de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, simultáneamente, secuencialmente, en cualquier orden junto con los agentes indicados en el punto 2). Las dos moléculas
15 pueden administrarse o bien como parte de la misma formulación o composición farmacéutica o bien en formulaciones o composiciones farmacéuticas separadas. Las dos moléculas pueden administrarse el mismo día o en días diferentes. Pueden administrarse por la misma vía, tal como
20 mediante administración oral, o mediante depósito, o mediante inyección intramuscular o intraperitoneal, o mediante inyección intravenosa, o mediante diferentes vías en donde una molécula se administra por vía oral o se

coloca mediante depósito y la otra molécula se inyecta o en donde una molécula se coloca mediante depósito y la otra se administra por vía oral o se inyecta. Las dos moléculas pueden administrarse mediante el mismo intervalo o pauta posológica, tal como una o dos veces al día, a la semana o al mes, o mediante diferentes pautas posológicas en donde una se administra una vez al día y la otra se administra dos veces al día, a la semana o al mes.

Los compuestos de Fórmula I son, tal como se demuestra en los ejemplos, potentes inhibidores de BACE1 y pueden reducir el nivel de péptido A β en el plasma y el cerebro de rata, y por tanto se cree que dichos compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y cognitivos cuyas características patológicas comprenden depósitos de A β y ovillos neurofibrilares, tales como p. ej. enfermedad de Alzheimer. Puede ser beneficioso combinar tal inhibidor de BACE1 con otro paradigma de tratamiento útil en el tratamiento de tal enfermedad, p. ej. enfermedad de Alzheimer.

Las proteínas Tau son abundantes en neuronas. Las proteínas Tau son solubles y altamente lábiles frente a la fosforilación y se unen a tubulina proporcionando regulación y modulación del ensamblaje de tubulina, es

decir eventualmente la estructura y estabilidad microtubular. Las proteínas Tau sólo pueden asociarse con tubulina en el estado más desfosforilado, y la fosforilación/desfosforilación actúa como interruptor que

5 controla la asociación de tubulina. Tau fosforilada constituye una parte importante de los ovillos neurofibrilares que son uno de los signos característicos de la enfermedad de Alzheimer. La denominada hipótesis de Tau sugiere seleccionar como diana estos ovillos

10 patológicos, un constituyente principal de los cuales es la proteína Tau fosforilada, como paradigma de tratamiento para la enfermedad de Alzheimer. En particular, se han sugerido inmunoterapias, tanto activas como pasivas, como

15 manera de seleccionar como diana ovillos neurofibrilares de Tau. En la inmunoterapia activa, se inyecta un antígeno patógeno en el paciente y el sistema inmunitario innato provoca una respuesta inmunitaria. Esto desencadena la maduración de células B que generan anticuerpos de alta

20 afinidad frente al antígeno administrado. En una inmunoterapia pasiva, se evita la activación del sistema inmunitario innato mediante infusión de un anticuerpo específico contra el antígeno. Se especula que el sistema de aclaramiento inherente elimina entonces ligando unido a

anticuerpo. Existen evidencias sustanciales de la eficacia de la inmunoterapia tanto activa como pasiva que selecciona como diana proteína Tau fosforilada como tratamiento para la enfermedad de Alzheimer [Alzheimer's & Dementia, 7(4, sup.) S480-481; J Neurosci 30, 16559-16556, 2010; J Neurosci, 27, 9115-9129, 2007].

En una realización la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, p. ej. enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el método la administración, tal como una administración combinada, de una cantidad terapéuticamente efectiva de dos componentes (1) un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (2) un compuesto útil en la inmunoterapia de Tau activa o pasiva a un paciente que lo necesita. Dicho compuesto útil en la inmunoterapia de Tau pasiva puede ser un anticuerpo dirigido contra proteína Tau fosforilada. Dicho compuesto útil en la inmunoterapia de Tau activa puede ser un fragmento de la secuencia de aminoácidos de la proteína Tau que tras la inyección en un paciente provoca unos anticuerpos contra proteína Tau fosforilada en dicho paciente. La administración según esta realización de la invención es simultánea en una realización, o tiene un

intervalo de tiempo entre la administración de los dos componentes, en una administración alternativa. Cuando la administración no es simultánea, el otro componente que se administra en primer lugar está presente en una cantidad terapéuticamente efectiva en el paciente, en una cantidad inferior a la terapéutica o ya no está presente en el paciente en cantidades detectables.

En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto útil en la inmunoterapia de Tau activa o pasiva en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, p. ej. enfermedad de Alzheimer.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto útil en la inmunoterapia de Tau activa o pasiva para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, p. ej. enfermedad de Alzheimer.

En una realización, la invención se dirige a un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, comprendiendo el método la administración, tal como la administración combinada a un

paciente que lo necesita de cantidades terapéuticamente efectivas de 1) un inhibidor de BACE1 de Fórmula I y 2) un anticuerpo frente a Tau hiperfosforilada. El anticuerpo frente a Tau hiperfosforilada puede seleccionarse del grupo que consiste en un anticuerpo frente al epítipo pSer413 de proteína Tau hiperfosforilada, un anticuerpo frente al epítipo pS409 de proteína Tau hiperfosforilada , un anticuerpo frente al epítipo pS404 de proteína Tau hiperfosforilada, un anticuerpo frente al epítipo pS396 de proteína Tau hiperfosforilada, un anticuerpo frente al epítipo de conformación pS396/pS404 de proteína Tau hiperfosforilada, un anticuerpo frente al epítipo pS422 de proteína Tau hiperfosforilada, un anticuerpo frente al epítipo pT212/pS214 de proteína Tau hiperfosforilada, y un anticuerpo frente al epítipo pT231/pS235 de proteína Tau hiperfosforilada.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto útil en la inmunoterapia de Tau activa o pasiva y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro paradigma para tratar un trastorno neurodegenerativo y cognitivo, p. ej. enfermedad de

Alzheimer, es seleccionar como diana los péptidos A β . Se ha sugerido que esto puede lograrse mediante inmunoterapia o bien pasiva o bien activa que selecciona como diana péptidos A β [J Neurosci, 34, 11621-11630, 2014; J Neurosci 33, 4923-4934, 2013]. En combinación con compuestos de la presente invención esto intentaría seleccionar como diana el mismo mecanismo patológico a través de dos rutas diferentes. Anticuerpos anti-A β (o bien inyectados directamente en el paciente o bien generados en el paciente como resultado de inmunoterapia activa) eliminan depósitos de A β en el cerebro, mientras que la acumulación adicional de péptido A β se bloquea o reduce mediante los inhibidores de BACE1 usados en la presente invención.

En una realización la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, p. ej. enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dos componentes (1) un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (2) un compuesto útil en la inmunoterapia de péptido A β activa o pasiva a un paciente que lo necesita. Dicho compuesto útil en la inmunoterapia de péptido A β pasiva puede ser un anticuerpo anti-péptido A β , tal como gantenerumab,

solanezumab, aducanumab o crenezumab. Además, CAD106 y PF-04360365, tal como conoce el experto en la técnica, son anticuerpos anti-péptido A β adecuados para usarse en una combinación de la invención. Por consiguiente, el compuesto
5 útil en la inmunoterapia de péptido A β pasiva para un paciente que lo necesita puede seleccionarse del grupo que consiste en gantenerumab, solanezumab, aducanumab, crenezumab, CAD106 y PF-04360365, particularmente seleccionarse del grupo que consiste en gantenerumab,
10 solanezumab, aducanumab, y crenezumab. Dicho compuesto útil en la inmunoterapia de péptido A β activa puede ser un fragmento de la secuencia de aminoácidos del péptido A β que tras la inyección en un paciente provoca anticuerpos anti-péptido A β en dicho paciente. La administración según esta
15 realización de la invención puede ser simultánea, o puede haber un intervalo de tiempo entre la administración de los dos componentes.

En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente
20 aceptable del mismo y un compuesto útil en la inmunoterapia de péptido A β activa o pasiva en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno

neurodegenerativo o cognitivo, p. ej. enfermedad de Alzheimer.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente
5 aceptable del mismo y un compuesto útil en la inmunoterapia de péptido A β activa o pasiva para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, p. ej. enfermedad de Alzheimer.

En una realización, la invención proporciona una
10 composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto útil en la inmunoterapia de péptido A β activa o pasiva y un portador farmacéuticamente aceptable.

El antagonista de receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato) memantina y los inhibidores de acetilcolina
15 esterasa donepezilo, rivastigmina y galantamina son fármacos aprobados para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer. Por consiguiente, una realización adicional de la invención se dirige a un método para el tratamiento de
20 un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, tal como enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el método la administración combinada de una cantidad terapéuticamente efectiva de dos componentes (1) un compuesto de Fórmula I o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (2) un compuesto seleccionado de un antagonista de receptor de NMDA, tal como memantina; y un inhibidor de acetilcolina esterasa, tal como donepezilo, rivastigmina y galantamina.

5 En una realización la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, p. ej. enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dos componentes (1) un compuesto de Fórmula I o
10 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (2) un antagonista de receptor de NMDA o un inhibidor de acetilcolina esterasa a un paciente que lo necesita. La administración según esta realización de la invención puede ser simultánea, o puede haber un intervalo de tiempo entre
15 la administración de los dos componentes.

 En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un antagonista de receptor de NMDA o un inhibidor de acetilcolina esterasa en la fabricación de
20 un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, p. ej. enfermedad de Alzheimer.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un antagonista de receptor de NMDA o un inhibidor de acetilcolina esterasa para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, p. ej. enfermedad de Alzheimer.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un antagonista de receptor de NMDA o un inhibidor de acetilcolina esterasa y un portador farmacéuticamente aceptable.

Las convulsiones o la actividad epileptiforme también están asociadas con enfermedad de Alzheimer, incluyendo estadios iniciales de enfermedad de Alzheimer, y el tratamiento de dicha actividad epiléptica, que pretende normalizar la hiperactividad del hipocampo, puede formar parte de un paradigma de tratamiento para enfermedad de Alzheimer [JAMA Neurol, 70, 1158-1166, 2013; J Neurosci Res, 93, 454, 465, 2015; Neuron, 74, 647-474, 2012; Neurepsychopharm, 35, 1016-1025, 2010; CNS Neurosci Ther, 19, 871-881, 2013]. Los antiepilépticos útiles incluyen

antagonistas de receptor de NMDA y moduladores de canal de iones, tales como topiramato, levetiracetam y lamotrigina.

En una realización la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, p. ej. enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dos componentes (1) un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (2) un antiepiléptico a un paciente que lo necesita. La administración según esta realización de la invención puede ser simultánea, o puede haber un intervalo de tiempo entre la administración de los dos componentes.

En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un antiepiléptico en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, p. ej. enfermedad de Alzheimer.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un antiepiléptico para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno

neurodegenerativo o cognitivo, p. ej. enfermedad de Alzheimer.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de
5 Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un antiepiléptico y un portador farmacéuticamente aceptable.

Evidencias recientes sugieren que la inflamación tiene un papel causal en la patogénesis de la enfermedad de
10 Alzheimer y que la neuroinflamación no es un sistema pasivo activado por depósitos de β -amiloide emergentes y ovillos neurofibrilares, sino que también contribuye a la propia patogénesis [Lancet Neurol, 14, 388-405, 2015; J Alz Dis, 44, 385-396, 2015; Neurol, 84, 2161-2168, 2015]. De esto se
15 desprende que fármacos antiinflamatorios, tales como AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos), inhibidores de TNF α , tales como etanercept e inhibidores de MAP cinasa p38, tales como VX-745 (5-(2,6-diclorofenil)-2-((2,4-difluorofenil)tio)-6H-pirimido[1,6-b]piridazin-6-ona)

20 pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer. Una realización adicional de la invención se dirige a un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, tal como enfermedad de

Alzheimer, comprendiendo el método la administración combinada de una cantidad terapéuticamente efectiva de dos componentes (1) un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto
5 seleccionado de un AINE (fármaco antiinflamatorio no esteroideo); un inhibidor de $\text{TNF}\alpha$, tal como etanercept; e inhibidores de MAP cinasa p38, tales como VX-745 (5-(2,6-diclorofenil)-2-((2,4-difluorofenil)tio)-6H-pirimido[1,6-b]piridazin-6-ona).

10 En una realización la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, p. ej. enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dos componentes (1) un compuesto de Fórmula I o
15 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (2) un fármaco antiinflamatorio a un paciente que lo necesita. La administración según esta realización de la invención puede ser simultánea, o puede haber un intervalo de tiempo entre la administración de los dos componentes.

20 En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un fármaco antiinflamatorio en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un

trastorno neurodegenerativo o cognitivo, p. ej. enfermedad de Alzheimer.

5 En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un fármaco antiinflamatorio para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, p. ej. enfermedad de Alzheimer.

10 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un fármaco antiinflamatorio y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 Además, se ha demostrado eficacia en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer para inhibidores de la agregación de proteína Tau, tales como TRX-0237, también conocido como azul de metileno, y SSRI (inhibidor de la recaptación de serotonina selectivo), tal como citalopram [Behav Pharmacol, 26, 353-368, 2015; Sci Transl Med, 20 6(236re4), 2014].

En una realización la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, p. ej. enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el

método la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dos componentes (1) un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (2) inhibidor de la agregación de proteína Tau o un SSRI a un

5 paciente que lo necesita. Una realización de la invención se dirige a un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, tal como enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el método la administración combinada de una cantidad terapéuticamente efectiva de dos

10 componentes (1) un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (2) un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la agregación de proteína Tau, tal como TRX-0237, también conocido como azul de metileno; y un SSRI (inhibidor de la

15 recaptación de serotonina selectivo), tal como citalopram.

La administración según cualquiera de estas realizaciones de la invención puede ser simultánea, o puede haber un intervalo de tiempo entre la administración de los dos componentes.

20 En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de la agregación de proteína Tau o un SSRI en la fabricación de un medicamento

para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, p. ej. enfermedad de Alzheimer.

5 En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de la agregación de proteína Tau o un fármaco SSRI para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, p. ej. enfermedad de Alzheimer.

10 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de la agregación de proteína Tau o un fármaco SSRI y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 Una realización adicional de la invención se dirige a un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, tal como enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el método la administración combinada de una cantidad terapéuticamente efectiva de dos componentes (1) un compuesto de Fórmula I o una sal
20 farmacéuticamente aceptable del mismo y (2) un anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta. N3-pGlu Abeta es A β truncado en el extremo N-terminal que comienza con piroglutamato. Aunque el péptido N3-pGlu es un componente minoritario del

Abeta depositado en el cerebro, el péptido N3-pGlu Abeta tiene propiedades de agregación agresivas y se acumula al principio de la cascada de deposición.

5 El uso de cualquier anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta se anticipa por la presente invención en combinación con el inhibidor de BACE de Fórmula I. En una realización interesante de este aspecto de la invención el anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta se selecciona de anticuerpo B12L y R17L tal como se describe en el documento
10 WO2016043997. Realizaciones adicionales son tales que el anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta se selecciona de un anticuerpo reivindicado en el documento US 8679498B2 y un anticuerpo reivindicado en el documento US 8961972B2. Se espera que las composiciones de la presente invención sean
15 útiles en el tratamiento de trastornos cuyas características patológicas comprenden depósitos de β -amiloide y ovillos neurofibrilares, tales como trastornos neurodegenerativos o cognitivos.

20 Tal como se comentó anteriormente, se espera que las composiciones de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer debido a sus efectos sobre depósitos β -amiloides y ovillos neurofibrilares. Esto incluye enfermedad de Alzheimer familiar en donde los

pacientes portan mutaciones en genes específicos íntimamente implicados en la producción de péptido A β . Sin embargo, resulta importante observar que los agregados de péptido A β no se limitan a la enfermedad de Alzheimer familiar sino que son de manera similar una característica fisiopatológica importante de la enfermedad de Alzheimer esporádica más común [*Mol Cell Neurosci*, 66, 3-11, 2015].

También se cree que las composiciones de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer en estadio inicial, es decir estadios de enfermedad en donde los cambios biológicos y estructurales han comenzado pero las manifestaciones clínicas de la enfermedad aún no se han vuelto evidentes o aún no se han desarrollado bien. De hecho, la enfermedad de Alzheimer en estadio inicial puede comenzar años antes de que se manifieste cualquier signo clínico de la enfermedad. La enfermedad de Alzheimer en estadio inicial incluye enfermedad de Alzheimer prodrómica, enfermedad de Alzheimer preclínica y deficiencia cognitiva leve. Aunque la deficiencia cognitiva leve puede no estar relacionada con la enfermedad de Alzheimer, con frecuencia es un estadio de transición hacia enfermedad de Alzheimer o debido a la enfermedad de Alzheimer. La enfermedad de Alzheimer

preclínica y prodrómica son estadios asintomáticos, y normalmente se diagnostican por la presencia de biomarcadores relacionados con la enfermedad de Alzheimer. En este contexto se cree que las composiciones de la presente invención son útiles en ralentizar la progresión de la enfermedad de Alzheimer en estadio inicial, tal como de deficiencia cognitiva leve hacia enfermedad de Alzheimer. También se cree que las composiciones de la presente invención son útiles en el tratamiento de la pérdida de memoria, déficits de atención y demencia asociados con enfermedad de Alzheimer.

Otros trastornos neurodegenerativos o cognitivos, además de la gama de enfermedad de Alzheimer, se caracterizan por depósitos β -amiloides y ovillos neurofibrilares. Esto incluye p. ej. trisomía 21 también conocida como síndrome de Down. Los pacientes que padecen síndrome de Down tienen un cromosoma 21 adicional que contiene el gen para la proteína precursora amiloide (APP). El cromosoma 21 adicional conduce a la sobreexpresión de APP, lo que conduce a niveles aumentados de péptido A β , lo que eventualmente provoca el riesgo notablemente aumentado de desarrollar enfermedad de Alzheimer observado en pacientes con síndrome de Down [*Alzheimer's & Dementia*, 11,

700-709, 2011]. La angiopatía amiloide cerebral también se caracteriza por depósitos β -amiloides y ovillos neurofibrilares en vasos sanguíneos del sistema nervioso central [*Pharmacol Reports*, 67, 195-203, 2015] y como tal se espera que pueda tratarse con composiciones de la presente invención.

En una realización de la presente invención se pretende que los trastornos neurodegenerativos o cognitivos indiquen una enfermedad seleccionada de enfermedad de Alzheimer (familiar o esporádica), enfermedad de Alzheimer preclínica, enfermedad de Alzheimer prodrómica, deficiencia cognitiva leve, síndrome de Down y angiopatía amiloide cerebral.

La presente invención proporciona además un método de inhibición de BACE1 en un paciente que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de 1) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 2) un compuesto útil en la inmunoterapia de Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptido A β activa o pasiva, un antagonista de receptor de NMDA, un inhibidor de acetilcolina esterasa, un antiepiléptico, un fármaco

antiinflamatorio, un inhibidor de la agregación de Tau o un SSRI.

La presente invención también proporciona un método de inhibición de la escisión mediada por β -secretasa de proteína precursora amiloide que comprende administrar a un
5 paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de 1) un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2) un compuesto útil en la inmunoterapia de Tau activa o pasiva,
10 un compuesto útil en la inmunoterapia de péptido A β activa o pasiva, un antagonista de receptor de NMDA, un inhibidor de acetilcolina esterasa, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio, un inhibidor de la agregación de Tau o un SSRI.

15 La presente invención también proporciona el uso de 1) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 2) un compuesto útil en la inmunoterapia de Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptido A β activa o pasiva, un
20 antagonista de receptor de NMDA, un inhibidor de acetilcolina esterasa, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio, un inhibidor de la agregación de Tau o un

SSRI para la fabricación de un medicamento para la inhibición de BACE1.

La presente invención proporciona además el uso de 1) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 2) un compuesto útil en la inmunoterapia de Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptido A β activa o pasiva, un antagonista de receptor de NMDA, un inhibidor de acetilcolina esterasa, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio, un inhibidor de la agregación de Tau o un SSRI en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la producción o acumulación de péptido A β .

La presente invención también proporciona 1) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 2) un compuesto útil en la inmunoterapia de Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptido A β activa o pasiva, un antagonista de receptor de NMDA, un inhibidor de acetilcolina esterasa, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio, un inhibidor de la agregación de Tau o un SSRI para su uso en un método para la inhibición de BACE1.

La presente invención proporciona además 1) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo y 2) un compuesto útil en la inmunoterapia de Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptido A β activa o pasiva, un antagonista de receptor de NMDA, un inhibidor de acetilcolina esterasa, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio, un inhibidor de la agregación de Tau o un SSRI para su uso en un método para la inhibición de la producción o acumulación de péptido A β .

En una realización, el mamífero del método de la invención es un ser humano.

En una realización, el paciente del método de la invención es un paciente humano.

Sales farmacéuticamente aceptables

Los compuestos usados en la presente invención pueden usarse como los compuestos como tales o como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Puede prepararse una sal farmacéuticamente aceptable de, p. ej., un compuesto de Fórmula I de una manera convencional tratando una disolución o suspensión de una base libre de Fórmula I con un equivalente molar de un ácido farmacéuticamente aceptable. A continuación se describen ejemplos representativos de ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados.

La presente invención también comprende sales de los presentes compuestos, típicamente, sales farmacéuticamente aceptables. Dichas sales incluyen sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácidos incluyen sales de ácidos inorgánicos, así como también de ácidos orgánicos.

Ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanosulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, *p*-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ácidos teofilina acéticos, así como también las 8-haloteofilinas (por ejemplo, 8-bromoteofilina y similares). Otros ejemplos de sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables

incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en S. M. Berge, et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 2.

Más aun, los compuestos usados en la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como también solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares.

Los compuestos usados en la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos y se pretende que todos los isómeros ópticos (es decir, enantiómeros o diastereómeros), como isómeros ópticos separados, puros o parcialmente purificados y todas las mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, es decir, una mezcla de estereoisómeros, estén incluidos dentro del alcance de la invención.

En este contexto, se comprenderá que cuando se especifica una forma enantiomérica, entonces el compuesto está en exceso enantiomérico, por ejemplo, básicamente en una forma pura. Por lo tanto, una realización de la invención se refiere al uso de un compuesto que tiene un exceso enantiomérico de al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 96%, preferiblemente al menos 98%.

Las formas racémicas pueden resolverse en las antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de sales diastereoméricas de las mismas con un ácido ópticamente activo y liberando el compuesto amina ópticamente activo mediante tratamiento con una base. La separación de dichas sales diastereoméricas puede lograrse, por ejemplo, mediante cristalización fraccional. Los ácidos ópticamente activos adecuados para este fin pueden incluir, a modo no taxativo, ácido *d*- o *l*-tartárico, mandélico o camforsulfónico. Otro método para resolver racematos en antípodas ópticas se basa en cromatografía en una matriz ópticamente activa. Los compuestos de la presente invención también pueden resolverse mediante la formación y separación cromatográfica de derivados diastereoméricos a partir de reactivos derivatizantes quirales, tales como reactivos de alquilación o acilación quirales, con posterior escisión del auxiliar quiral. Cualquiera de los métodos anteriores puede aplicarse para resolver las antípodas ópticas de los compuestos de la invención *per se* o para resolver las antípodas ópticas de intermedios sintéticos, los cuales pueden convertirse luego mediante métodos descritos en la

presente en productos finales ópticamente resueltos que son los compuestos de la invención.

Pueden utilizarse métodos adicionales conocidos por los expertos en la técnica para la resolución de isómeros
5 ópticos. Estos métodos incluyen los descritos por J. Jaques, A. Collet y S. Wilen en *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley and Sons, Nueva York, 1981. Los compuestos ópticamente activos también pueden prepararse a partir de materiales de partida ópticamente activos.

10 **Composiciones farmacéuticas**

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden formularse con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como también con otros
15 adyuvantes y excipientes conocidos de acuerdo con técnicas convencionales, tales como las divulgadas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21.^a Edición, Troy, Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, Estados Unidos.

Las composiciones farmacéuticas para la
20 administración oral incluyen formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, comprimidos, pastillas, píldoras, grageas, polvos y gránulos. En donde corresponda, las composiciones pueden prepararse con recubrimientos, tales

como recubrimientos entéricos, o pueden formularse para proporcionar una liberación controlada del principio activo, tal como una liberación sostenida o prolongada de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires. Composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas y no acuosas estériles, así como también polvos estériles para ser reconstituidos en soluciones o dispersiones estériles inyectables antes de su uso. Otras formas adecuadas de administración incluyen, a modo no taxativo, supositorios, espráis, ungüentos, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos e implantes.

Las dosificaciones orales típicas varían de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día.

Portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos sólidos inertes, soluciones acuosas estériles y distintos disolventes orgánicos. Ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, alabastro, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia,

estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa. Ejemplos de portadores líquidos incluyen, a modo no taxativo, jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. De manera similar, el portador o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas mediante la combinación de los compuestos usados en la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable se administran luego fácilmente en distintas formas de dosificación adecuadas para las vías de administración divulgadas. Las formulaciones pueden presentarse, de manera conveniente, en una forma de dosificación unitaria mediante métodos conocidos en la técnica farmacéutica.

Si un portador sólido se utiliza para la administración oral, la preparación puede utilizarse para fabricar comprimidos, colocarse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulo o puede presentarse en forma de una pastilla o gragea. La cantidad de portador sólido variará ampliamente pero abarcará desde

aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Si se utiliza un portador líquido, la preparación puede encontrarse en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable
5 estéril, tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Los inhibidores de BACE1 de la presente invención de la fórmula general I, en donde R^1 , R^2 , R^3 y Ar son tal como
10 se definieron anteriormente, pueden prepararse mediante los métodos esbozados en los siguientes esquemas de reacción 1-3 y en los ejemplos. En los métodos descritos, es posible utilizar variantes o modificaciones, que en sí mismas son conocidas por los químicos especialistas en la técnica o
15 podrían ser evidentes para un experto en esta técnica. Más aun, otros métodos para preparar compuestos de la invención serán evidentes para el experto en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos.

Por ejemplo, los Esquemas 1-2 describen el uso de
20 grupos protectores selectivos durante la síntesis de los compuestos de la invención. Un experto en la técnica sería capaz de seleccionar el grupo protector apropiado para una reacción en particular. Más aun, puede ser necesario

incorporar estrategias de protección y desprotección para
sustituyentes tales como grupos amino, amido, carbaldehído
e hidroxilo en los métodos sintéticos descritos a
continuación para sintetizar los compuestos de Fórmula I.
5 Métodos para la protección y desprotección de dichos grupos
son bien conocidos en la técnica y pueden encontrarse en T.
Green, et al., Protective Groups in Organic Synthesis,
1991, 2.^a Edición, John Wiley & Sons, Nueva York.

Para los compuestos, que pueden existir como una
10 mezcla o equilibrio entre dos o más tautómeros, solamente
se representa un tautómero en los esquemas, aunque puede no
ser el tautómero más estable. Para los compuestos, que
pueden existir en formas isoméricas enantioméricas,
estereoisoméricas o geométricas, se especifica su
15 configuración geométrica; en caso contrario, la estructura
representa una mezcla de estereoisómeros.

Los datos analíticos de LC-MS se obtuvieron
utilizando los siguientes métodos.

Método A:

20 La LC-MS se llevó a cabo en un UPLC-MS Waters Acquity
que consistía en Waters Acquity con administrador de
columnas, administrador de disolventes binario, organizador
de muestras, detector de PDA (funcionando a 254 nm),

detector de ELS y TQ-MS equipado con una fuente de APPI
funcionado en modo de ión positivo.

Condiciones de LC: la columna fue Acquity UPLC BEH
C18 1.7 μ m; 2.1x50mm funcionando a 60°C con 1.2 ml/min de un
5 gradiente binario que consistió en agua + 0.05% de ácido
trifluoroacético (A) y acetonitrilo + 5% de agua + 0.05% de
ácido trifluoroacético (B). Gradiente: 0.00 min: 10% B;
1.00 min: 100% B; 1.01 min: 10% B; 1.15 min: 10% B. Tiempo
total de ejecución: 1.15 min.

10 Método B:

La LC-MS se llevó a cabo en un UPLC-MS Waters Acquity
que consistía en Waters Acquity con administrador de
columnas, administrador de disolventes binario, organizador
de muestras, detector de PDA (funcionando a 254 nm),
15 detector de ELS y SQ-MS equipado con una fuente de APPI
funcionado en modo de ión positivo.

Condiciones de LC: la columna fue Acquity UPLC BEH
C18 1.7 μ m; 2.1x150mm funcionando a 60°C con 0.6 ml/min de
un gradiente binario que consistió en agua + 0.05% de ácido
20 trifluoroacético (A) y acetonitrilo + 5% de agua + 0.03 %
de ácido trifluoroacético (B). Gradiente: 0.00 min: 10% B;
3.00 min: 99.9% B; 3.01 min: 10% B; 3.60 min: 10% B. Tiempo
total de ejecución: 3.60 min.

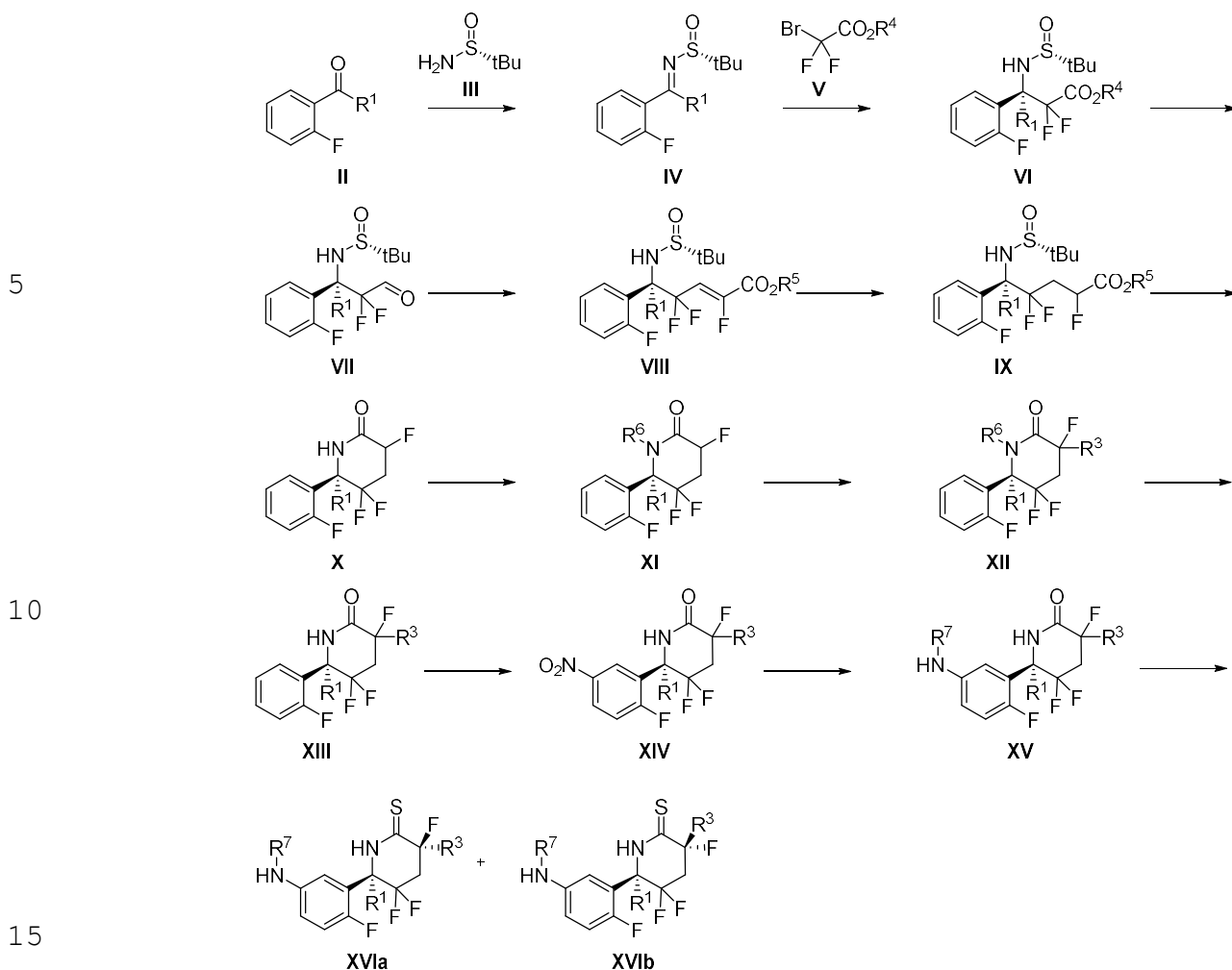
Los espectros de ^1H RMN se registraron a 600 MHz en un instrumento Bruker Avance AV-III-600. Los valores de desplazamientos químicos se expresan en valores de ppm relativos. Se utilizaron las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de señales de RMN: s = singlete, d =
5 doblete, t = triplete, q = cuadruplete, dd = doblete doble, ddd = doble doblete doble, dt = doble triplete, a = ancho y m = multiplete.

Como un ejemplo y en donde R^2 es flúor en la posición
10 orto del anillo fenilo, los compuestos de las fórmulas generales XVIa y XVIb pueden prepararse tal como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1

15

20



en donde R^1 y R^3 son tal como se definen en la fórmula I, R^4 y R^5 son un grupo alquilo tal como metilo o etilo y R^6 y R^7 son grupos de protección de amina seleccionados independientemente, tales como un grupo *terc*-butoxi carbonilo.

Los compuestos de la fórmula general IV (Esquema 1) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general II con una sulfinamida tal como III en

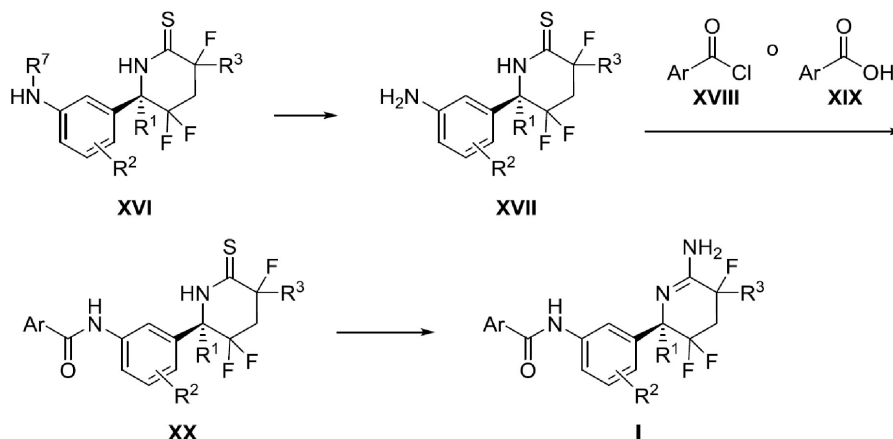
presencia de un ácido de Lewis/agente de secado tal como tetraetóxido de titanio. El tratamiento de compuestos de la fórmula general IV con compuestos de la fórmula general V tal como etil bromodifluoroacetato en presencia de polvo de Zn o en presencia de dietil zinc y cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(I) proporciona compuestos de la fórmula general VI. Los compuestos de la fórmula general VII se obtienen a partir de compuestos de la fórmula general VI mediante tratamiento con un agente reductor tal como hidruro de diisobutilaluminio. En algunos casos, el compuesto VII puede estar en forma de hidrato o en una forma oligomérica del mismo. El tratamiento de compuestos de la fórmula general VII con condiciones tales como etil 2-(dietoxifosforil)-2-fluoroacetato en presencia de cloruro de litio y una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina proporciona compuestos de la fórmula general VIII. Los compuestos de la fórmula general IX se obtienen mediante hidrogenación de compuestos de la fórmula general VIII en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono. Los compuestos de la fórmula general X se obtienen mediante el tratamiento de compuestos de la fórmula general IX con un ácido tal como ácido clorhídrico en metanol con posterior tratamiento con carbonato de potasio en metanol.

Los compuestos de la fórmula general XI se obtienen mediante el tratamiento de compuestos de la fórmula general X con di-terc-butil dicarbonato en presencia de una solución catalítica de DMAP (*N,N*-dimetil-4-amino-piridina).

5 Los compuestos de la fórmula general XII se obtienen mediante el tratamiento de compuestos de la fórmula general XI con una base tal como hexametildisilazida de litio con posterior alquilación con un haluro de alquilo. La desprotección de compuestos de la fórmula general XII
10 proporciona compuestos de la fórmula general XIII que pueden nitrarse utilizando ácido nítrico para proporcionar compuestos de la fórmula general XIV. La reducción del grupo nitro de compuestos de la fórmula general XIV con posterior protección del resto de anilina formado
15 proporciona compuestos de la fórmula general XV. El tratamiento de compuestos de la fórmula general XV con un reactivo tal como reactivo de Lawesson (2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro) con posterior separación cromatográfica proporciona compuestos
20 de las fórmulas generales XVIa y XVIb.

Los compuestos de la fórmula general I pueden prepararse tal como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2

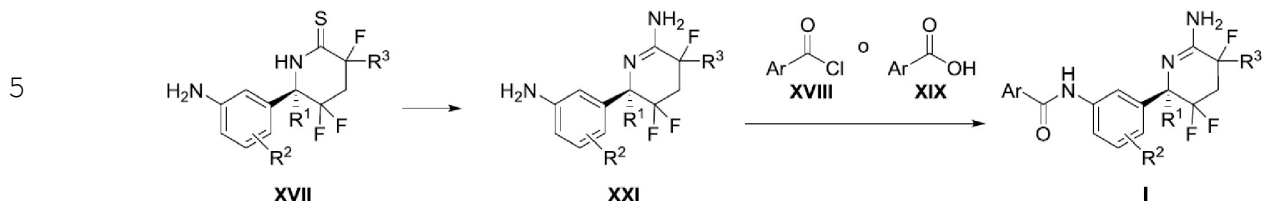


en donde R¹, R², R³ y Ar son tal como se definen en la fórmula I y R⁷ es un grupo de protección de amina tal como un grupo *terc*-butoxi carbonilo.

Los compuestos de la fórmula general XVII (Esquema 2) pueden obtenerse mediante desprotección de compuestos de la fórmula general XVI. Los compuestos de la fórmula general XX pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general XVII con un cloruro de ácido carboxílico de la fórmula general XVIII o mediante reacción con un ácido carboxílico de la fórmula general XIX utilizando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. El tratamiento de compuestos de la fórmula general XX con amoníaco proporciona compuestos de la fórmula general I. En algunos casos, la adición de un reactivo de oxidación tal como *terc*-butil hidroperóxido puede ser necesaria para facilitar la reacción.

Los compuestos de la fórmula general I pueden prepararse tal como se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3

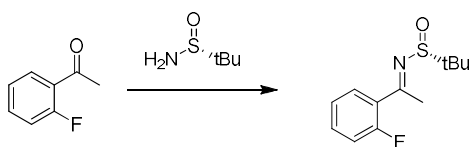


en donde R^1 , R^2 , R^3 y Ar son tal como se definen en la fórmula I.

10 Los compuestos de la fórmula general XXI (Esquema 3) pueden obtenerse mediante tratamiento de compuestos de la fórmula general XVII con amoníaco. Los compuestos de la fórmula general I pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general XXI con un cloruro de ácido carboxílico de la fórmula general XVIII o mediante
15 reacción con un ácido carboxílico de la fórmula general XIX utilizando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

PREPARACIÓN DE INTERMEDIARIOS

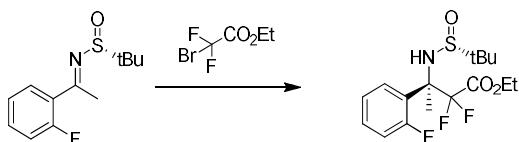
20 INTERMEDIO: (R)-N-(1-(2-fluorofenil)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida



Se colocaron 1-(2-fluorofenil)etanona (15 g, 109 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (15.79 g, 130 mmol) en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo. Se agregó tetrahidrofurano (90 ml) (secado sobre TM de 4Å) y luego Ti(OEt)₄ (49.5 g, 217 mmol) y la solución amarilla resultante se agitó a reflujo suave durante toda la noche. La reacción se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 mL) y se agregó por goteo salmuera (100 mL) mientras se agitaba vigorosamente. La adición de salmuera resultó en la formación inmediata de copiosas cantidades de un precipitado blanco. Después de 10 min de agitar a temperatura ambiente la suspensión se filtró a través de un tapón de celite utilizando acetato de etilo durante la elución. El filtrado se transfirió a un embudo de separación, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (150 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida y se purificó utilizando un sistema CombiFlash (330 g SiO₂, elución en gradiente; heptanos:acetato de etilo 100:0→70:30) para proporcionar (R)-N-(1-(2-fluorofenil)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (20.6

g, 70.8% de rendimiento) ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 13.0, 6.0$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J = 11.3, 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H), 1.32 (s, 9H).

5 INTERMEDIO: (R)-etil 3-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-2,2-difluoro-3-(2-fluorofenil)-butanoato



10

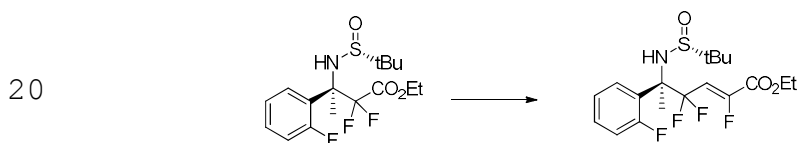
15

20

Se colocó cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(I) (1.50 g, 1.62 mmol) en un matraz de fondo redondo seco. El matraz se vació y se llenó con argón (x3). Se disolvió (R)-N-(1-(2-fluorofenil)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (15.6 g, 64.6 mmol) en tetrahidrofurano (265 ml) (secado sobre TM de 4Å) y se agregó al matraz de reacción y luego etil bromodifluoroacetato (26.2 g, 16.6 ml, 129 mmol). La mezcla de reacción naranja/roja oscura se enfrió hasta alcanzar 0°C utilizando un baño de hielo/agua. Se agregó por goteo dietil zinc (126 ml, 126 mmol, 1 M en hexano). Al completarse la adición, la reacción se agitó a 0°C durante 1h más, el baño de enfriamiento se eliminó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (250 mL) y se

aplacó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL). La suspensión resultante se filtró a través de un tapón de celite, las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material
 5 bruto se purificó utilizando un sistema CombiFlash (330 g SiO₂, elución en gradiente; heptanos:acetato de etilo 100:0→60:40) para proporcionar (R)-etil 3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2,2-difluoro-3-(2-fluorofenil)butanoato (14.1 g, 59.7% de rendimiento). La
 10 estereoquímica se asignó en función de la precedencia bibliográfica (WO2012110459) ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.07 (dd, *J* = 13.0, 8.2 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.25 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.30 - 1.21
 15 (m, 12H).

INTERMEDIO: (R)-etil 5-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2,4,4-trifluoro-5-(2-fluorofenil)hex-2-enoato



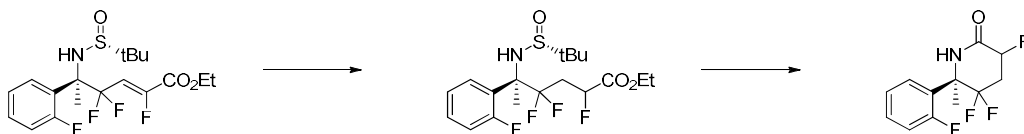
Se disolvió (R)-etil 3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2,2-difluoro-3-(2-fluorofenil)butanoato (7.6 g, 20.8 mmol) en tolueno (100

ml) (secado sobre TM de 4Å) y se transfirió a un matraz de fondo redondo seco. La solución se enfrió hasta alcanzar -78°C utilizando un baño de hielo seco/acetona. Se agregó por goteo DIBAL-H (41.6 ml, 41.6 mmol, 1 M en tolueno) utilizando una bomba de jeringa (tasa de adición 1 mL/min). Al completarse la adición la reacción se agitó a -78°C durante 1h 20min más. La reacción se aplacó a -78°C mediante la adición de 10 mL de acetato de etilo con posterior adición de 150 mL de una solución acuosa saturada de tartrato de potasio y sodio. Al completarse la adición, se eliminó el baño de enfriamiento, la reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 1h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se filtró a través de un tapón de celite utilizando acetato de etilo durante la elución. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y la capa orgánica se aisló. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL), los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un intermedio. El intermedio se utilizó inmediatamente en el siguiente paso sin purificación adicional. Se colocó cloruro de litio (2.20 g, 52.0 mmol)

en un matraz de fondo redondo, se secó al vacío con calor y se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente al vacío. Se agregó acetonitrilo (87 mL) y luego etil 2-(dietoxifosforil)-2-fluoroacetato (5.79 g, 23.9 mmol). La
5 solución se enfrió hasta alcanzar 0°C utilizando un baño de hielo/agua y se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (4.03 g, 5.5 ml, 31.2 mmol). Después de 10 min de agitar a esta temperatura se agregó una solución del intermedio mencionado anteriormente en acetonitrilo (33 ml). Al
10 completarse la adición, se eliminó el baño de enfriamiento y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta proporcionar aproximadamente 50 mL (al vacío), se agregaron acetato de etilo (250 mL), agua (50 mL) y NH₄Cl acuoso
15 saturado (50 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó utilizando un sistema CombiFlash (220 g SiO₂,
20 elución en gradiente; heptanos:acetato de etilo 100:0→60:40) para proporcionar (*R*)-etil 5-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-2,4,4-trifluoro-5-(2-fluorofenil)hex-2-enoato (5.1 g, 60 % de rendimiento). ¹H

RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (tt, *J* = 4.3, 2.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.16 (tt, *J* = 5.4, 2.7 Hz, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 13.2, 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.00 (dt, *J* = 20.3, 14.5 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.30 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (s, 9H).

INTERMEDIO: (6*R*)-3,5,5-trifluoro-6-(2-fluorofenil)-6-metilpiperidin-2-ona



Se disolvió (R)-etil 5-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2,4,4-trifluoro-5-(2-

fluorofenil)hex-2-enoato (5.1 g, 12.5 mmol) en acetato de etilo (200 mmol) y se colocó en un matraz Parr. Se agregó paladio sobre carbono (2.65 g, 2.49 mmol, 10 %) y el matraz Parr se colocó en un agitador Parr (presión de H₂ = inicialmente 2.8 bar). Después de 16 h en el agitador Parr a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite utilizando acetato de etilo durante la elución. El filtrado se concentró a presión reducida. Este material se disolvió en acetato de etilo (200 ml, 3494 mmol) y la mezcla de reacción se dividió en partes iguales en dos matraces Parr. Se dividió paladio

sobre carbono (2.65 g, 2.49 mmol, 10 %) en dos partes iguales y se agregó a los dos matraces Parr. Los matraces se colocaron en dos agitadores Parr diferentes (presión de H_2 = inicialmente 2.8 bar) y se agitaron en paralelo.

5 Después de 16 h en el agitador Parr a temperatura ambiente, las dos suspensiones se combinaron y se filtraron a través de un tapón de celite utilizando acetato de etilo durante la elución. El filtrado se concentró a presión reducida. El material obtenido de este modo se disolvió en metanol (330

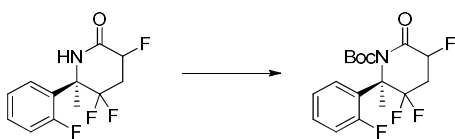
10 ml). Se agregó HCl (4.7 ml, 19 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h 30min. Se agregó K_2CO_3 (5.16 g, 37.4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h 30min más. La reacción se concentró hasta secarse a presión reducida y el

15 residuo se dividió entre agua (200 mL) y acetato de etilo (250 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El

20 material bruto se purificó utilizando un sistema CombiFlash (120 g SiO_2 , elución en gradiente; heptanos:acetato de etilo 100:0→45:55) para proporcionar (6R)-3,5,5-trifluoro-6-(2-fluorofenil)-6-metilpiperidin-2-ona (1.86 g, 57.2% de

rendimiento) como un semisólido/espuma (mezcla de diastereómeros 1:1) LC-MS (m/z) 262.2 (MH⁺) t_R = 0.57 minutos (Método B).

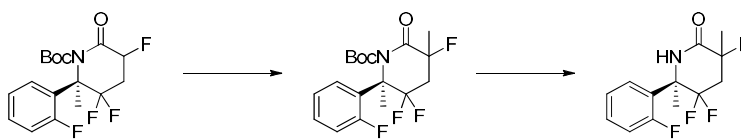
INTERMEDIO: (2R)-*terc*-butil 3,3,5-trifluoro-2-(2-fluorofenil)-2-metil-6-oxopiperidina-1-carboxilato



Se colocó (6R)-3,5,5-trifluoro-6-(2-fluorofenil)-6-metilpiperidin-2-ona (2.42 g, 9.26 mmol) (mezcla de diastereómeros 1:1) en un matraz de fondo redondo. Se agregó DMAP (0.283 g, 2.316 mmol) y luego una solución de di-*terc*-butil dicarbonato (6.07 g, 27.8 mmol) en tetrahidrofurano (170 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con una solución de agua (50 mL) y NH₄Cl acuoso saturado (50 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x100 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó utilizando un sistema CombiFlash (120 g SiO₂, elución en gradiente; heptanos:acetato de etilo 100:0→55:45) para proporcionar (2R)-*terc*-butil 3,3,5-

trifluoro-2-(2-fluorofenil)-2-metil-6-oxopiperidina-1-carboxilato (2.60 g, 78% de rendimiento) (mezcla de diastereómeros 1:1).

INTERMEDIO: (6*R*)-3,5,5-trifluoro-6-(2-fluorofenil)-3,6-dimetilpiperidina-2-ona



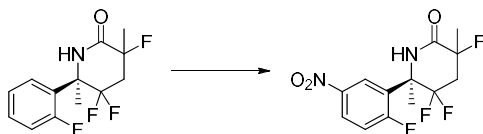
Para el primer paso, las dos reacciones se llevaron a cabo en paralelo en condiciones idénticas con las cantidades totales como se describe más adelante.

Se disolvió (2*R*)-*tert*-butil 3,3,5-trifluoro-2-(2-fluorofenil)-2-metil-6-oxopiperidina-1-carboxilato (1.30 g, 3.60 mmol) (mezcla de diastereómeros 1:1) en tetrahidrofurano (36 mL) (secado sobre TM de 4Å) y se agregó a un matraz de fondo redondo seco. La solución se enfrió hasta alcanzar -78°C utilizando un baño de hielo seco/acetona. Se agregó por goteo LiHMDS (hexametildisilazida de litio) (4.50 mL, 4.50 mmol, 1.0 M en tetrahidrofurano) y la solución resultante se agitó a -78°C durante 1h. Se agregó por goteo yoduro de metilo (2.55 g, 1.13 mL, 18 mmol) y la solución se agitó a -78°C durante 45 min, luego el baño de enfriamiento se eliminó y la solución se agitó durante otros 15 min a temperatura

ambiente. La solución se volvió a enfriar hasta alcanzar -
78°C y se aplacó con NH₄Cl acuoso saturado (25 mL). El baño
de enfriamiento se eliminó y la reacción se dejó entibiar
hasta alcanzar la temperatura ambiente. Las dos mezclas de
5 reacción se combinaron y se agregaron acetato de etilo (200
mL) y agua (50 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa
se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los orgánicos
combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄,
se filtraron y se concentraron a presión reducida. Todo el
10 material obtenido de este modo se disolvió en 1,2-
dicloroetano (85 ml) y la solución se enfrió hasta alcanzar
0°C utilizando un baño de hielo/agua. Se agregó TFA (21 ml,
273 mmol) y se dejó que el baño de enfriamiento se
terminara lentamente durante toda la noche con agitación de
15 la mezcla de reacción. La reacción se diluyó con tolueno
(50 mL) y se concentró hasta proporcionar aproximadamente
25 mL al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo
(150 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). Las
fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato
20 de etilo (2 x 75 mL). Los orgánicos combinados se lavaron
con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se
concentraron a presión reducida. El material bruto se
purificó utilizando un sistema CombiFlash (80 g SiO₂,

elución en gradiente; heptanos:acetato de etilo 100:0→50:50) para proporcionar (6R)-3,5,5-trifluoro-6-(2-fluorofenil)-3,6-dimetilpiperidin-2-ona (1.86 g, 6.76 mmol, 94% de rendimiento) (mezcla de diastereómeros 1:1.8) LC-MS (m/z) 276.2 (MH⁺) t_R = 0.62 minutos (Método B).

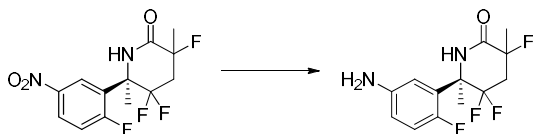
INTERMEDIO: (6R)-3,5,5-trifluoro-6-(2-fluoro-5-nitrofenil)-3,6-dimetilpiperidina-2-ona



Se suspendió (6R)-3,5,5-trifluoro-6-(2-fluorofenil)-3,6-dimetilpiperidina-2-ona (1.86 g, 6.76 mmol) (mezcla de diastereómeros 1:1.8) en ácido trifluoroacético (11.5 ml, 149 mmol). La mezcla se enfrió hasta alcanzar 0 °C y se agregó H₂SO₄ concentrado (2.86 ml, 52.0 mmol, 97 %). Finalmente, se agregó por goteo HNO₃ fumante (0.33 ml, 7.4 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 10 min. La mezcla de reacción se vertió sobre 150 g de hielo y se basificó hasta alcanzar pH > 11 utilizando NaOH 5 M. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (250 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con una solución de NH₄Cl acuoso saturado (50 mL) y agua (50 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se

concentraron a presión reducida para proporcionar (6R)-3,5,5-trifluoro-6-(2-fluoro-5-nitrofenil)-3,6-dimetilpiperidina-2-ona (2.08 g, 6.50 mmol, 96% de rendimiento) (mezcla de diastereómeros 1:1.8) LC-MS (m/z) 321.1 (MH⁺) t_R = 0.62 minutos (Método B).

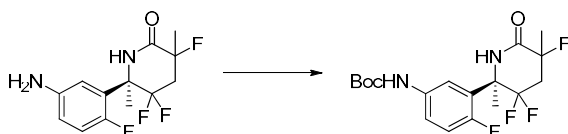
INTERMEDIO: (6R)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-ona



Se disolvió (6R)-3,5,5-trifluoro-6-(2-fluoro-5-nitrofenil)-3,6-dimetilpiperidina-2-ona (2.08 g, 6.50 mmol) (mezcla de diastereómeros 1:1.8) en metanol (28 ml). Se agregó formiato de amonio (2.05 g, 32.5 mmol) con posterior adición en porciones de paladio sobre carbono (1.38 g, 1.30 mmol, 10 %). La reacción es levemente exotérmica y la mezcla de reacción se sumergió brevemente en un baño de hielo/agua para controlar el aumento de temperatura. Después de que el aumento de temperatura inicial se hubiera asentado, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 10 min. La reacción se filtró a través de un tapón de celite utilizando metanol para la elución. El filtrado se concentró a presión reducida y se dividió entre acetato de etilo (100 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL).

Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-ona
5 (1.73 g, 5.96 mmol, 92% de rendimiento) (mezcla de diastereómeros 1:1.8). LC-MS Mayoritario: (m/z) 291.0 (MH⁺ - *terc*-butilo) t_R = 0.40 minutos (Método B); Minoritario: (m/z) 291.0 (MH⁺) t_R = 0.41 minutos (Método B). El material
10 bruto se utilizó en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

INTERMEDIO: *terc*-butil (4-fluoro-3-((2*R*)-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-6-oxopiperidin-2-il)fenil)carbamato



Se colocó (6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-ona (1.73 g, 5.96 mmol) (mezcla de diastereómeros 1:1.8) en un matraz de fondo redondo y se agregó una solución de di-*terc*-butil dicarbonato (1.56 g, 7.15 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml)
20 (secado sobre TM de 4Å). La solución se calentó hasta alcanzar 50°C y se agitó a esta temperatura durante toda la noche. La reacción se concentró a presión reducida y el

material bruto se purificó utilizando un sistema CombiFlash (80 g SiO₂, elución en gradiente; heptanos:acetato de etilo 100:0→50:50) para proporcionar *tert*-butil (4-fluoro-3-((2*R*)-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-6-oxopiperidin-2-il)fenil)carbamato (2.1 g, 5.38 mmol, 90% de rendimiento) (mezcla de diastereómeros 1:1.7) LC-MS Mayoritario: (m/z) 335.0 (MH⁺ - *tert*-butilo) t_R = 0.74 minutos (Método B); Minoritario: (m/z) 391.2 (MH⁺) t_R = 0.76 minutos (Método B).

INTERMEDIO: *tert*-butil (4-fluoro-3-((2*R*,5*S*)-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-6-tioxopiperidin-2-il)fenil)carbamato y *tert*-butil (4-fluoro-3-((2*R*,5*R*)-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-6-tioxopiperidin-2-il)fenil)carbamato

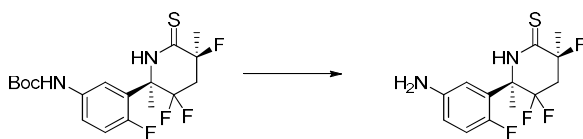


Se colocó *tert*-butil (4-fluoro-3-((2*R*)-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-6-oxopiperidin-2-il)fenil)carbamato (2.1 g, 5.38 mmol) (mezcla de diastereómeros 1:1.7) en un matraz de fondo redondo y se disolvió en tolueno (60 ml) (secado sobre TM de 4Å). Se burbujeó argón a través de la reacción durante 10 min con posterior adición de reactivo de Lawesson (2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano 2,4-disulfuro) (2.18 g, 5.38 mmol). La reacción se vació cuidadosamente y se llenó nuevamente con

argón (x3). La suspensión se calentó hasta alcanzar 80°C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 3h 30 min. La reacción se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material
5 bruto se suspendió en CHCl₃ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el material bruto se purificó utilizando un sistema CombiFlash (120 g SiO₂, elución en gradiente; heptanos:acetato de etilo 100:0→80:20) para proporcionar *tert*-butil (4-fluoro-3-
10 ((2*R*,5*S*)-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-6-tioxopiperidin-2-il)fenil)carbamato (1.15 g, 52.6% de rendimiento) (isómero de elución rápida) LC-MS (m/z) 407.4 (MH⁺) t_R = 0.83 minutos (Método B) y *tert*-butil (4-fluoro-3-((2*R*,5*R*)-3,3,5-
trifluoro-2,5-dimetil-6-tioxopiperidin-2-il)fenil)carbamato
15 (0.816 g (60% de pureza), 22.4% de rendimiento) (isómero de elución lenta) LC-MS (m/z) 407.4 (MH⁺) t_R = 0.82 minutos (Método B).

INTERMEDIO: (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona

20

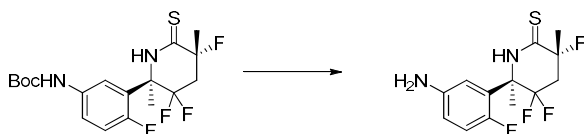


Se disolvió *tert*-butil (4-fluoro-3-((2*R*,5*S*)-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-6-tioxopiperidin-2-il)fenil)carbamato

(1.15 g, 2.83 mmol) en diclorometano (13 ml). La solución se enfrió hasta alcanzar 0 °C y se agregó TFA (6.5 ml, 84 mmol). La solución se agitó a 0°C durante 1h 20min. La reacción se diluyó con tolueno (25 mL) y se concentró hasta proporcionar aproximadamente 10 mL a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (25 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona (548 mg (70 % de pureza), 63.2% de rendimiento). El producto bruto se utilizó en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

LC-MS (m/z) 307.2 (MH⁺) t_R = 0.49 minutos (Método B)
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s a, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 6.66 - 6.61 (m, 1H), 6.59 - 6.55 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.86 (d, J = 22.4 Hz, 3H) [α]²⁰_D = -211° (589 nm, c = 0.1 g/100 mL, MeOH)

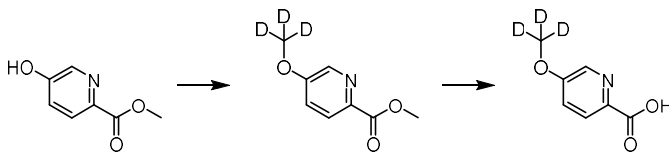
INTERMEDIO: (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona



Se disolvió *tert*-butil (4-fluoro-3-((2*R*,5*R*)-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-6-tioxopiperidin-2-il)fenil)carbamato (816 mg, 2.01 mmol) en diclorometano (9.2 mL). La solución se enfrió hasta alcanzar 0°C y se agregó TFA (4.6 mL, 59.5 mmol). La solución se agitó a 0°C durante 1h 20min. La reacción se diluyó con tolueno (15 mL) y se concentró hasta proporcionar aproximadamente 10 mL a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (25 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona (587 mg (50% de pureza), 47.7% de rendimiento). El material se utilizó en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

LC-MS (m/z) 307.0 (MH⁺) t_R = 0.47 minutos (Método A)
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s a, 1H), 6.92 (dd, *J* = 12.0, 8.7 Hz, 1H), 6.69 - 6.63 (m, 1H), 6.52 - 6.45 (m, 1H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.56 - 2.43 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.79 (dd, *J* = 20.3, 12.5 Hz, 3H).

INTERMEDIO: Ácido 5-(methoxi- d_3)picolínico



Se disolvió metil 5-hidroxipicolinato (2.88 g, 18.81 mmol) en DMF (108 mL). Se agregó carbonato de potasio (7.20 g, 52.1 mmol) y la suspensión se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se agregó metil- d_3 -yoduro (3.27 g, 1.40 ml, 22.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

Se agregaron agua y acetato de etilo. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío.

El producto se cromatografió en gel de sílice para obtener metil 5-(metoxi- d_3)picolinato (2.17g, 68% de rendimiento).

Se disolvió metil 5-(metoxi- d_3)picolinato (0.58 g, 3.41 mmol) en agua (4 ml) y 1,4-dioxano (12 mL). Se agregó LiOH (0.20 g, 8.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2 con HCl 6M (ac). La mezcla de reacción se concentró al vacío con posterior eliminación azeotrópica del agua residual con dos porciones de tolueno para

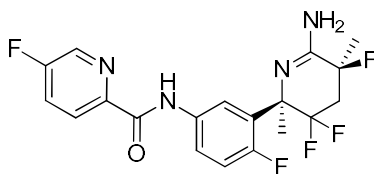
proporcionar ácido 5-(metoxi- d_3)picolínico. Se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (m/z) 157.1 (MH^+) t_R = 0.19 minutos (Método A)

PREPARACIÓN DE INHIBIDORES DE BACE1 USADOS EN LA

5 INVENCION

Ejemplo 1: *N*-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida

10



15

20

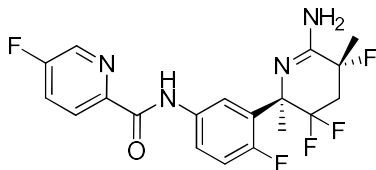
Se colocaron ácido 5-fluoropicolínico (269 mg, 1.906 mmol) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU) (797 mg, 2.10 mmol) en un matraz de fondo redondo, se disolvieron en DMF (5.2 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 min. Se agregó (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona (292 mg, 0.953 mmol) y luego *N,N*-diisopropiletilamina (830 μ l, 4.77 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con una mezcla de agua (25 mL) y NH_4Cl acuoso saturado (25 mL). Las

fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El intermedio 5-fluoro-N-(4-fluoro-3-((2*R*,5*S*)-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-6-tioxopiperidin-2-il)fenil)picolinamida se purificó utilizando un sistema CombiFlash (40 g SiO₂, elución en gradiente; heptanos:acetato de etilo 100:0→60:40). El intermedio (225 mg, 0.523 mmol) se dividió en dos porciones iguales y se colocó en dos viales de reacción separados. También se dividió en dos porciones iguales amoníaco (14.6 mL, 102 mmol, 7 M en metanol) y se agregó a los dos viales. Los viales se taparon y calentaron hasta alcanzar 65°C utilizando un baño de aceite. Después de 6h de agitar a esta temperatura las reacciones se dejaron enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, las mezclas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo =50:50 → 0:100) para proporcionar N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida (124 mg, 57% de rendimiento).

LC-MS (m/z) 413.2 (MH⁺); t_R = 0.54 (Método A) ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (s a, 1H), 8.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 8.8, 3.8, 2.9 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.6, 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.8, 8.8 Hz, 1H), 4.74 (s a, 2H), 2.60 - 2.37 (m, 2H), 1.79 (t, J = 2.8 Hz, 3H), 1.76 (d, J = 23.6 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar al Ejemplo 1:

Ejemplo 2: N-(3-((2R,5R)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida

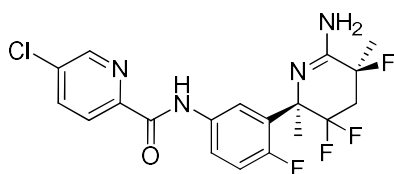


Se preparó a partir de (3R,6R)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 5-fluoropicolínico.

LC-MS (m/z) 413.1 (MH⁺) t_R = 0.55 minutos (Método A) ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (s a, 1H), 8.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 - 8.31 (m, 1H), 7.84 (ddd, J = 8.8, 3.8, 2.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 11.6, 8.8 Hz,

1H), 4.69 (s a, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.75 (d, $J = 23.9$ Hz, 3H)

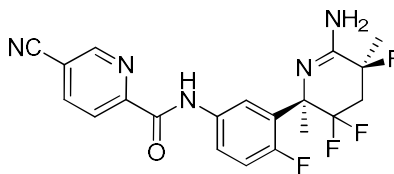
Ejemplo 3: *N*-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida



Se preparó a partir de (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 5-cloropicolínico.

LC-MS (m/z) 429.2 (MH^+) $t_R = 0.57$ minutos (Método A)
 ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (s a, 1H), 8.56 (dd, $J = 2.4$, 0.7 Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.4$, 0.7 Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.59 (dd, $J = 6.9$, 2.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 11.8$, 8.8 Hz, 1H), 2.61 - 2.35 (m, 2H), 1.80 (t, $J = 2.8$ Hz, 3H), 1.76 (d, $J = 23.6$ Hz, 3H)

Ejemplo 4: *N*-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida

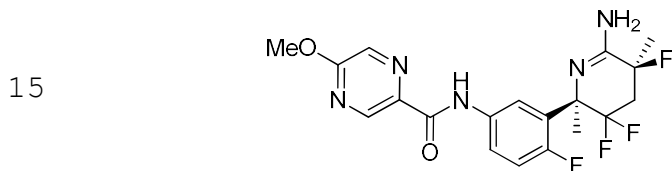


Se preparó a partir de (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 5-cianopicolínico.

LC-MS (m/z) 420.0 (MH⁺) t_R = 1.79 minutos (Método B)

5 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s a, 1H), 9.20 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.15 (dd, *J* = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.22 (s a, 2H), 2.74 - 2.59 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 1.67 (d, *J* = 22.7 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H)

Ejemplo 5: N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida



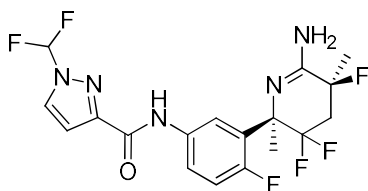
Se preparó a partir de (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 5-metoxipirazina-2-carboxílico.

LC-MS (m/z) 426.3 (MH⁺) t_R = 0.51 minutos (Método A)

20 ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 9.50 (s a, 1H), 9.00 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.88 (ddd, *J* = 8.8, 3.8, 2.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 6.8, 2.7 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* =

11.8, 8.8 Hz, 1H), 4.80 (s a, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.59 - 2.35 (m, 2H), 1.79 (t, $J = 2.8$ Hz, 3H), 1.75 (d, $J = 23.6$ Hz, 3H)

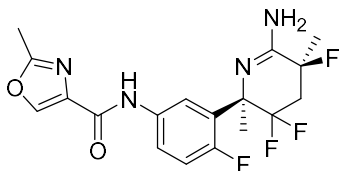
Ejemplo 6: *N*-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida



Se preparó a partir de (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico.

LC-MS (m/z) 434.2 (MH^+) $t_R = 0.49$ minutos (Método A)
 ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s a, 1H), 7.86 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.78 (ddd, $J = 8.8, 3.7, 2.9$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 6.8, 2.7$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 60.3$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 11.7, 8.8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.57 (s a, 2H), 2.59 - 2.34 (m, 2H), 1.80 (t, $J = 2.8$ Hz, 3H), 1.74 (d, $J = 23.6$ Hz, 3H)

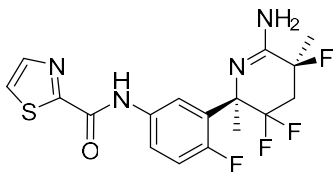
Ejemplo 7: *N*-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida



Se preparó a partir de (3S,6R)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona
5 y ácido 2-metiloxazol-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 399 (MH^+) t_R = 0.46 minutos (Método A) ^1H
RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.12 (s a, 1H), 8.62 (s, 1H),
7.82 (dd, J = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 7.75 (dt, J = 8.5, 3.2 Hz,
10 1H), 7.09 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.19 (s a, 2H), 2.71
- 2.57 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 1.66 (d,
 J = 22.8 Hz, 3H), 1.61 (s, 3H)

Ejemplo 8: N-(3-((2R,5S)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)tiazol-2-carboxamida
15

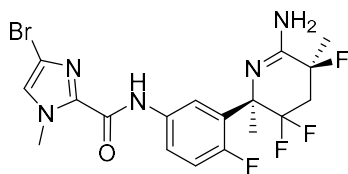


Se preparó a partir de (3S,6R)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona
20 y ácido tiazol-2-carboxílico.

LC-MS (m/z) 401 (MH^+) t_R = 0.49 minutos (Método A) ^1H
RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.83 (s a, 1H), 8.13 (d, J = 3.1

Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 7.2, 2.7$
Hz, 1H), 7.78 (dt, $J = 8.7, 3.4$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J =$
11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.22 (s a, 2H), 2.73 - 2.59 (m, 1H),
2.49 - 2.37 (m, 1H), 1.68 (d, $J = 22.7$ Hz, 3H), 1.63 (s,
3H)

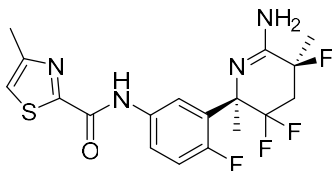
Ejemplo 9: *N*-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-
dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-
bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxamida



Se preparó a partir de (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-
fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona
y ácido 4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxílico.

LC-MS (m/z) 475.9 (MH^+) $t_R = 0.55$ minutos (Método A)
 ^1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.42 (s a, 1H), 7.83 (dd, $J =$
7.2, 2.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.09
(dd, $J = 11.9, 8.8$ Hz, 1H), 6.20 (s a, 2H), 3.96 (s, 3H),
2.72 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 22.7$
Hz, 3H), 1.61 (s, 3H)

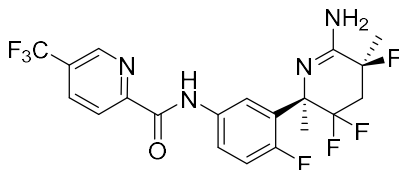
Ejemplo 10: *N*-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-
2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-
4-metiltiazol-2-carboxamida



Se preparó a partir de (3S,6R)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona
5 y ácido 4-metiltiazol-2-carboxílico.

LC-MS (m/z) 415 (MH^+) t_R = 0.53 minutos (Método A) ^1H
RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.74 (s a, 1H), 7.95 (dd, J =
7.2, 2.7 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 8.7, 3.4 Hz, 1H), 7.68 (d,
10 J = 0.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.22 (s
a, 2H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.49 - 2.36 (m,
1H), 1.67 (d, J = 22.8 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H)

Ejemplo 11: N-(3-((2R,5S)-6-amino-3,3,5-trifluoro-
2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-
15 5-(trifluorometil)picolinamida

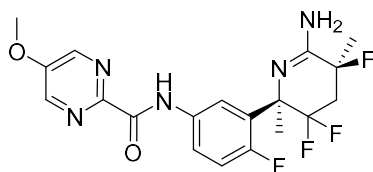


Se preparó a partir de (3S,6R)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona
20 y ácido 5-(trifluorometil)picolínico.

LC-MS (m/z) 463 (MH^+) t_R = 0.61 minutos (Método A) ^1H
RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.81 (s a, 1H), 9.13 - 9.11 (m,

1H), 8.49 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 1H), 7.90 (dt, $J = 8.7, 3.4$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 11.9, 8.8$ Hz, 1H), 6.25 (s a, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 2.51 - 2.38 (m, 1H), 1.69 (d, $J = 22.7$ Hz, 3H), 1.64 (s, 3H)

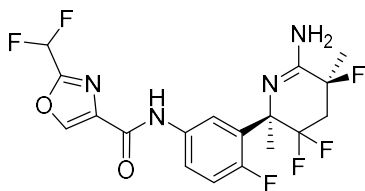
Ejemplo 12: *N*-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirimidina-2-carboxamida



Se preparó a partir de (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 5-metoxipirimidina-2-carboxílico (preparado como se describe en Scott, Jack D. et al. Sol. Int. PCT 2011044181).

LC-MS (m/z) 426 (MH^+) $t_R = 0.45$ minutos (Método A) ^1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.60 (s a, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.83 (dd, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 11.9, 8.8$ Hz, 1H), 6.23 (s a, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.74 - 2.59 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 22.7$ Hz, 3H), 1.63 (s, 3H)

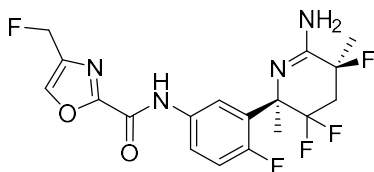
Ejemplo 13: *N*-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-(difluorometil)oxazol-4-carboxamida



Se preparó a partir de (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 2-(difluorometil)oxazol-4-carboxílico.

LC-MS (*m/z*) 435 (MH^+) t_R = 0.51 minutos (Método A) ^1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.42 (s a, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.1, 2.7 Hz, 1H), 7.76 (dt, J = 8.5, 3.3 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 51.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.20 (s a, 2H), 2.74 - 2.58 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 1.67 (d, J = 22.7 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H)

Ejemplo 14: *N*-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-fluorometil)oxazol-2-carboxamida

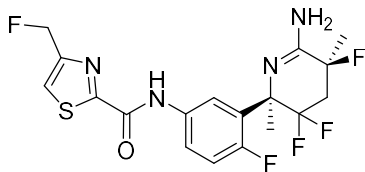


Se preparó a partir de (3S,6R)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 4-(fluorometil)oxazol-2-carboxílico.

LC-MS (m/z) 417 (MH^+) t_R = 0.46 minutos (Método A) ^1H

RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s a, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.21 (s a, 2H), 5.43 (d, J = 48.0 Hz, 2H), 2.74 - 2.58 (m, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 1.67 (d, J = 22.8 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H)

Ejemplo 15: N-(3-((2R,5S)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-fluorometil)tiazol-2-carboxamida



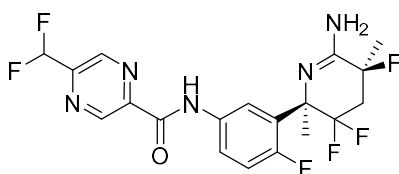
Se preparó a partir de (3S,6R)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 4-(fluorometil)tiazol-2-carboxílico.

LC-MS (m/z) 433 (MH^+) t_R = 0.52 minutos (Método A) ^1H

RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (s a, 1H), 8.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.21 (s a, 2H), 5.57

(d, $J = 47.7$ Hz, 2H), 2.72 - 2.57 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 22.8$ Hz, 3H), 1.62 (s, 3H)

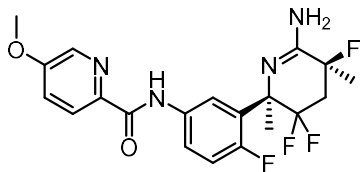
Ejemplo 16: *N*-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)pirazina-2-carboxamida



Se preparó a partir de (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 5-(difluorometil)pirazina-2-carboxílico.

LC-MS (m/z) 446 (MH^+) $t_R = 0.52$ minutos (Método A) ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.63 (s a, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.63 (dd, $J = 6.8, 2.7$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 11.6, 8.8$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 54.5$ Hz, 1H), 4.76 (s a, 2H), 2.64 - 2.34 (m, 2H), 1.80 (t, $J = 2.7$ Hz, 3H), 1.77 (d, $J = 23.5$ Hz, 3H)

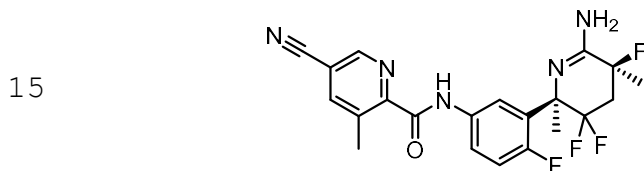
Ejemplo 17: *N*-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipicolinamida



Se preparó a partir de (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 5-metoxipicolínico.

LC-MS (m/z) 425 (MH⁺) t_R = 0.52 minutos (Método A) ¹H
5 RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.42 (s a, 1H), 8.39 (dd, *J* =
2.9, 0.4 Hz, 1H), 8.13 - 8.11 (m, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H),
7.61 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 6.27
(s a, 2H), 3.93 (s, *J* = 2.9 Hz, 3H), 2.73 - 2.59 (m, 1H),
2.49 - 2.38 (m, 1H), 1.68 (d, *J* = 22.7 Hz, 3H), 1.63 (s,
10 3H)

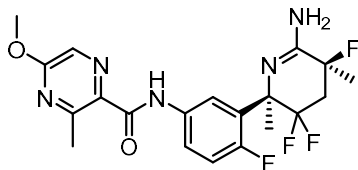
Ejemplo 18: N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-ciano-3-metilpicolinamida



Se preparó a partir de (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 5-ciano-3-metilpicolínico (preparado como se describe en Badiger, Sangamesh et al. Sol. Int. PCT, 2012095469).

LC-MS (m/z) 434 (MH⁺) t_R = 0.53 minutos (Método A).

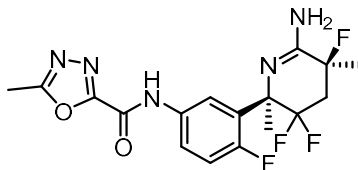
Ejemplo 19: *N*-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxi-3-metilpirazina-2-carboxamida



Se preparó a partir de (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 5-metoxi-3-metilpirazina-2-carboxílico (preparado como se describe en Yoshizawa, Kazuhiro et al. Sol. Int. PCT, 2013162065).

LC-MS (*m/z*) 440.1 (MH^+) t_R = 0.58 minutos (Método A)
 ^1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.42 (s, 1H), 8.23 (s, J = 0.5 Hz, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 7.1, 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.73 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 1.67 (d, J = 22.7 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H)

Ejemplo 20: *N*-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

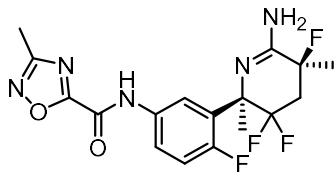


Se preparó a partir de (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico.

LC-MS (m/z) 400.1 (MH⁺) t_R = 0.42 minutos (Método A)

5 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.51 (d, *J* = 37.6 Hz, 1H), 11.40 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.06 – 8.01 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 12.3, 9.0 Hz, 1H), 3.18 – 3.04 (m, 1H), 2.93 – 2.80 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.94 – 1.89 (m, 6H)

10 **Ejemplo 21:** N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida



15

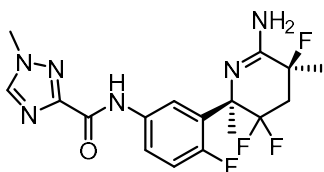
Se preparó a partir de (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico.

LC-MS (m/z) 400 (MH⁺) t_R = 0.46 minutos (Método A) ¹H

20 RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.54 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 12.3, 9.0 Hz, 1H), 3.19

- 3.04 (m, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.92 (m, 6H)

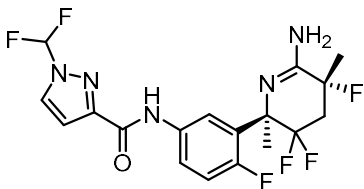
Ejemplo 22: N-(3-((2R,5S)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Se preparó a partir de (3S,6R)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico.

LC-MS (m/z) 399 (MH⁺) t_R = 0.39 minutos (Método A) ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.50 - 6.03 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.75 - 2.60 (m, 1H), 2.49 - 2.35 (m, 1H), 1.68 (d, J = 22.8 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H)

Ejemplo 23: N-(3-((2R,5R)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida

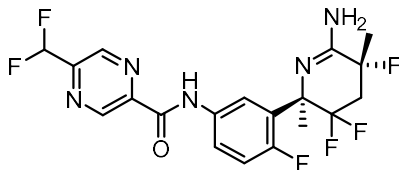


Se preparó a partir de (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico.

LC-MS (m/z) 434 (MH⁺) t_R = 0.5 minutos (Método A) ¹H

5 RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.41 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.92 (t, *J* = 58.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.64 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 11.9, 8.7 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 2.63 - 2.45 (d, *J* = 23.4 Hz, 1H), 2.28 - 2.11 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 23.3 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H)

10 **Ejemplo 24:** N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)pirazina-2-carboxamida



15

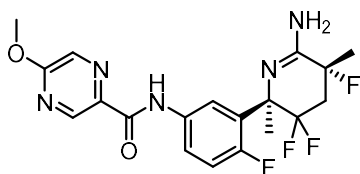
Se preparó a partir de (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 5-(difluorometil)pirazina-2-carboxílico.

LC-MS (m/z) 446 (MH⁺) t_R = 0.52 minutos (Método A) ¹H

20 RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.37 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.26 (t, *J* = 53.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 11.9, 8.7 Hz, 1H), 6.34 (s,

2H), 2.62 - 2.51 (m, 1H), 2.29 - 2.14 (m, 1H), 1.71 (d, J = 23.2 Hz, 3H), 1.68 (s, 3H)

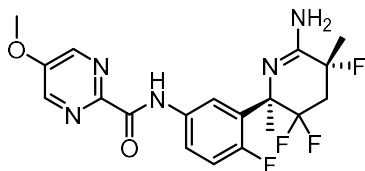
Ejemplo 25: *N*-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida



Se preparó a partir de (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico.

LC-MS (m/z) 426 (MH^+) t_R = 0.5 minutos (Método A) ^1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.63 (s, 1H), 8.88 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 8.6, 3.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.60 - 2.49 (m, 1H), 2.28 - 2.13 (m, 1H), 1.70 (d, J = 23.0 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H)

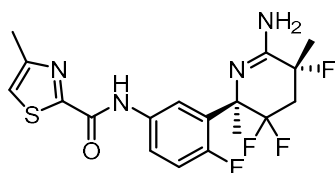
Ejemplo 26: *N*-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirimidina-2-carboxamida



Se preparó a partir de (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona
5 y ácido 5-metoxipirimidina-2-carboxílico.

LC-MS (*m/z*) 426 (MH^+) t_R = 0.45 minutos (Método A) ^1H
RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.65 (s, 1H), 10.99 (s, 1H),
10.20 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.13 (m, 1H),
10 8.05 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.04
(s, 3H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.76 - 2.60 (m, 1H), 1.97 -
1.86 (m, 6H)

Ejemplo 27: *N*-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-
15 4-metiltiazol-2-carboxamida

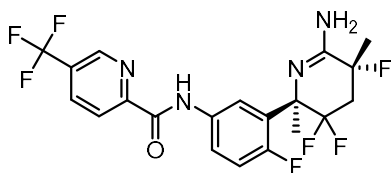


Se preparó a partir de (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona
20 y ácido 4-metiltiazol-2-carboxílico.

LC-MS (*m/z*) 415 (MH^+) t_R = 0.54 minutos (Método A) ^1H
RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 7.83 - 7.76 (m,

2H), 7.69 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 11.9, 8.8$ Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.74 - 1.67 (m, 6H)

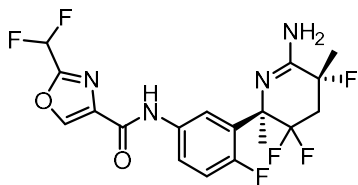
Ejemplo 28: *N*-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)picolinamida



Se preparó a partir de (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 5-(trifluorometil)picolínico.

LC-MS (m/z) 463 (MH^+) $t_R = 0.61$ minutos (Método A) ^1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.96 (s, 1H), 9.18 - 9.09 (m, 1H), 8.48 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.17 (dd, $J = 11.9, 8.7$ Hz, 1H), 6.58 - 6.29 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 6H)

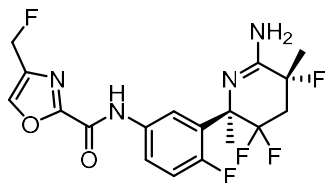
Ejemplo 29: *N*-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-(difluorometil)oxazol-4-carboxamida



Se preparó a partir de (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona
y ácido 2-(difluorometil)oxazol-4-carboxílico.

LC-MS (*m/z*) 435 (MH^+) t_R = 0.51 minutos (Método A) ^1H
RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.52 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.73
(dd, J = 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.33 (t, J
= 51.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.31 (s,
2H), 2.58 - 2.48 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 1.72 - 1.64
(m, 6H)

Ejemplo 30: *N*-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-fluorometil)oxazol-2-carboxamida

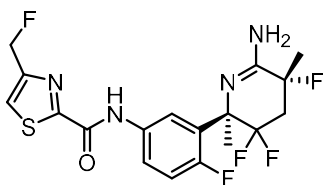


Se preparó a partir de (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona
y ácido 4-(fluorometil)oxazol-2-carboxílico.

LC-MS (*m/z*) 417 (MH^+) t_R = 0.47 minutos (Método A) ^1H
RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.15 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.0

Hz, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.16 (dd, $J = 11.9, 8.7$ Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.43 (d, $J = 48.0$ Hz, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 6H)

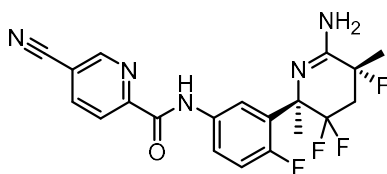
Ejemplo 31: *N*-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-fluorometil) tiazol-2-carboxamida



Se preparó a partir de (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 4-(fluorometil) tiazol-2-carboxílico.

LC-MS (m/z) 433 (MH^+) $t_R = 0.52$ minutos (Método A) ^1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.16 (dd, $J = 11.9, 8.7$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 22.8, 15.9$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 47.7$ Hz, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 6H)

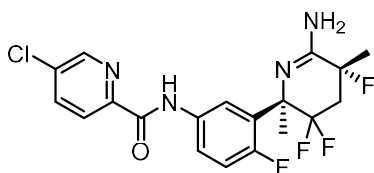
Ejemplo 32: *N*-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida



Se preparó a partir de (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona
5 y ácido 5-cianopicolínico.

LC-MS (*m/z*) 420 (MH^+) t_R = 0.52 minutos (Método A) ^1H
RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.96 (s, 1H), 9.20 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.31 - 8.26
10 (m, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 11.9, 8.7 Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.28 - 2.13 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 6H)

Ejemplo 33: *N*-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-
15 5-cloropicolinamida

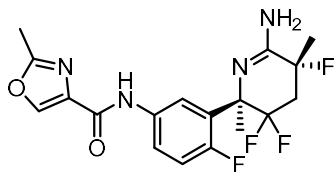


Se preparó a partir de (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona
20 y ácido 5-cloropicolínico.

LC-MS (*m/z*) 429 (MH^+) t_R = 0.55 minutos (Método A) ^1H
RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.80 (s, 1H), 8.80 - 8.76 (m,

1H), 8.18 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.15 (dd, $J = 11.9, 8.7$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 25.7$ Hz, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 6H)

5 **Ejemplo 34:** *N*-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida

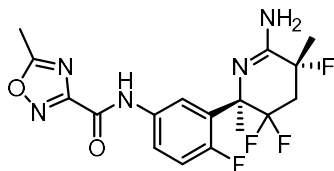


10

Se preparó a partir de (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 2-metiloxazol-4-carboxílico.

15 LC-MS (m/z) 399 (MH^+) $t_R = 0.46$ minutos (Método A) ^1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.29 (s a, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.13 (dd, $J = 11.7, 9.0$ Hz, 1H), 6.40 (s a, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.71 (d, $J = 23.4$ Hz, 3H), 1.69 (s, 3H)

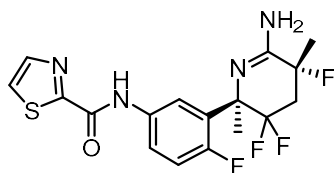
20 **Ejemplo 35:** *N*-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Se preparó a partir de (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-
5 fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona
y ácido 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico.

LC-MS (m/z) 400 (MH⁺) t_R = 0.43 minutos (Método A)

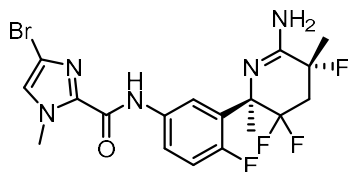
Ejemplo 36: N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-
2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-
10 fluorofenil)tiazol-2-carboxamida



Se preparó a partir de (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-
15 fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona
y ácido tiazol-2-carboxílico.

LC-MS (m/z) 401 (MH⁺) t_R = 0.47 minutos (Método A) ¹H
RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.97 (s a, 1H), 8.14 (d, *J* = 3.1
Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.15 (dd,
20 *J* = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.33 (s a, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.18
(m, 1H), 1.70 (d, *J* = 23.0 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H)

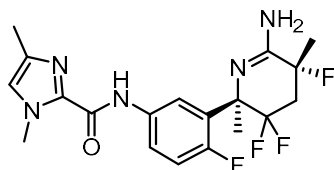
Ejemplo 37: *N*-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxamida



Se preparó a partir de (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxílico.

LC-MS (*m/z*) 476 (*MH*⁺) *t*_R = 0.53 minutos (Método A) ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.59 (s a, 1H), 7.74 (dt, *J* = 8.7, 3.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.11 (dd, *J* = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.32 (s a, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 23.1 Hz, 3H), 1.66 (s, 3H)

Ejemplo 38: *N*-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-imidazol-2-carboxamida

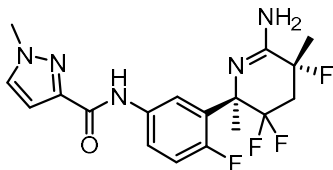


Se preparó a partir de (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 1,4-dimetil-1*H*-imidazol-2-carboxílico.

LC-MS (m/z) 412.3 (MH⁺) t_R = 0.46 minutos (Método B)

5 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.39 (s, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.14 (s, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.69 (d, *J* = 23.0 Hz, 3H), 1.66 (s, 3H).

10 **Ejemplo 39:** N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida



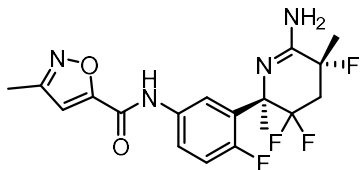
15

Se preparó a partir de (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico.

LC-MS (m/z) 398 (MH⁺) t_R = 0.42 minutos (Método B) ¹H

20 RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.93 (s a, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.00 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.61 (m, 3H), 6.31 (s a, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 23.3 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H)

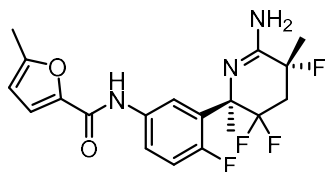
Ejemplo 40: *N*-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-metilisoxazol-5-carboxamida



Se preparó a partir de (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidin-2-tiona y ácido 3-metilisoxazol-5-carboxílico.

LC-MS (*m/z*) 399.1 (*MH*⁺) *t*_R = 0.47 minutos (Método A)
¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.84 (s a, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.70 (dd, *J* = 7.1, 2.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.35 (s a, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.68 (d, *J* = 22.6 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H)

Ejemplo 41: *N*-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metilfuran-2-carboxamida

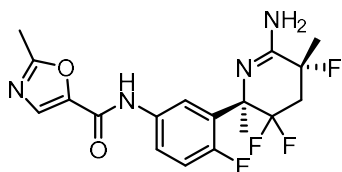


Se preparó a partir de (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidin-2-tiona y ácido 5-metilfuran-2-carboxílico.

LC-MS (m/z) 398.3 (MH⁺) t_R = 0.52 minutos (Método B)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.16 (s a, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 7.63 (ddd, *J* = 8.7, 3.8, 2.9 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.12 (dd, *J* = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 6.31 (s a, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 23.1 Hz, 3H), 1.66 (s, 3H)

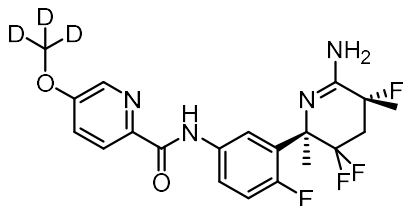
Ejemplo 42: Sal de ácido trifluoroacético de *N*-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-carboxamida



Se preparó a partir de (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidin-2-tiona y ácido 2-metiloxazol-5-carboxílico.

LC-MS (m/z) 399 (MH⁺) t_R = 0.43 minutos (Método A) ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.64 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 3H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 2.77 - 2.62 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.89 (d, *J* = 23.0 Hz, 4H)

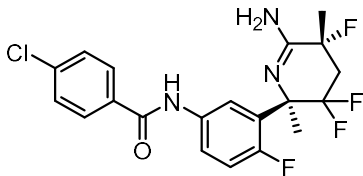
Ejemplo 43: *N*-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(metoxi-*d*₃)picolinamida



Se preparó a partir de (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 5-(metoxi-*d*₃)picolínico.

LC-MS (*m/z*) 428.2 (*MH*⁺) *t*_R = 0.54 minutos (Método A)
¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.58 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 11.8, 8.9 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 2.59 - 2.45 (m, 1H), 2.36 - 2.10 (m, 1H), 1.71 (d, *J* = 23.0 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H)

Ejemplo 44: *N*-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-clorobenzamida

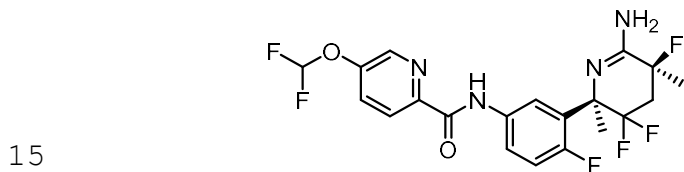


Se preparó a partir de (3*R*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 4-clorobenzoico.

LC-MS (m/z) 428.1 (MH⁺) t_R = 0.58 minutos (Método A)

5 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 11.7, 8.9 Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 2.61 - 2.49 (m, 1H), 2.29 - 2.14 (m, 1H), 1.70 (d, *J* = 22.2 Hz, 3H), 1.68 (s, 3H)

10 **Ejemplo 45:** N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometoxi)picolinamida



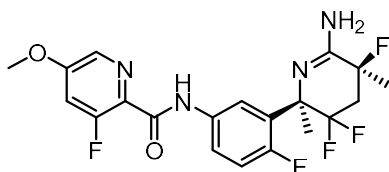
Se preparó a partir de (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 5-(difluorometoxi)picolínico.

LC-MS (m/z) 461.1 (MH⁺) t_R = 0.55 minutos (Método A)

20 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.59 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.7, 0.5 Hz, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 72.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 2.74 - 2.59 (m,

1H), 2.55 (s, 3H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 1.68 (d, $J = 22.7$ Hz, 3H), 1.63 (s, 3H)

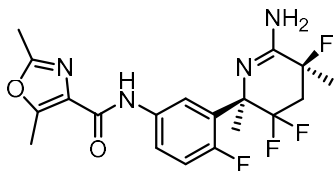
Ejemplo 46: *N*-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-fluoro-5-metoxipicolinamida



Se preparó a partir de (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 3-fluoro-5-metoxipicolínico.

LC-MS (m/z) 443.1 (MH^+) $t_R = 0.51$ minutos (Método A)
 ^1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.40 (s, 1H), 8.28 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.78 (dd, $J = 7.2, 2.7$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 12.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 12.0, 8.8$ Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 22.7$ Hz, 3H), 1.62 (s, 3H)

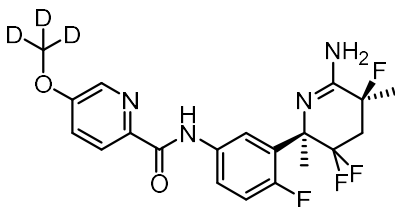
Ejemplo 47: *N*-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2,5-dimetiloxazol-4-carboxamida



Se preparó a partir de (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidin-2-tiona y ácido 2,5-dimetiloxazol-4-carboxílico.

LC-MS (*m/z*) 413.1 (*MH*⁺) *t*_R = 0.51 minutos (Método A)
¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.90 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 8.7, 3.8, 2.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 12.0, 8.8 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.67 (d, *J* = 22.8 Hz, 3H), 1.61 (s, 3H)

Ejemplo 48: *N*-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-5-(metoxi-*d*₃)picolinamida



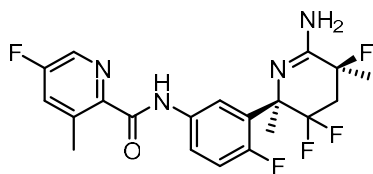
Se preparó a partir de (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 5-(metoxi-*d*₃)picolínico.

LC-MS (*m/z*) 428.1 (*MH*⁺) *t*_R = 0.51 minutos (Método A)
¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.39 (dd, *J* =

2.9, 0.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.7, 0.5$ Hz, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 2H), 7.61 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 6.22 (s, 2H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 22.7$ Hz, 3H), 1.62 (s, 3H)

5 **Ejemplo 49:** *N*-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-fluoro-3-metilpicolinamida

10

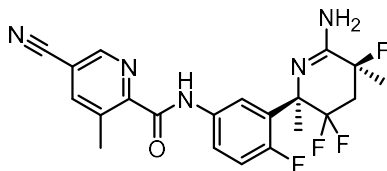


Se preparó a partir de (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 5-fluoro-3-metilpicolínico.

15 LC-MS (m/z) 427.1 (MH⁺) $t_R = 0.54$ minutos (Método A)
¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.51 (s, 1H), 8.53 (dd, $J = 2.7, 0.4$ Hz, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.81 (ddd, $J = 9.8, 2.7, 0.6$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.2, 2.7$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 12.0, 8.8$ Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 2.75 - 2.61 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 22.7$ Hz, 3H), 1.62 (s, 3H)

20

Ejemplo 18a: *N*-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-ciano-3-metilpicolinamida



Se disolvió (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-
5 trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona (750 mg, 2.44 mmol)
en amoníaco 7M en metanol (36 ml, 252 mmol). La mezcla de
reacción se agitó en un vial sellado a 60°C durante toda la
noche. La mezcla de reacción se permitió enfriar hasta la
temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para
10 proporcionar (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-
trifluoro-3,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidropiridin-2-amina
(708 mg, 2.448 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido
amarillo claro que se utilizó en la siguiente reacción sin
purificación adicional.

15 Se colocó ácido 5-ciano-3-metilpicolínico (232 mg,
1.432 mmol) (preparado como se describe en Badiger,
Sangamesh et al. Sol. Int. PCT, 2012095469) en un matraz de
fondo redondo y se disolvió en DMF (7mL). Se agregó HATU
(669 mg, 1.760 mmol) y la reacción se agitó a temperatura
20 ambiente durante 5 min, se agregó *N,N*-diisopropiletilamina
(0.7 mL, 4.1mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y
se agregó por goteo a una solución de (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-
fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetil-3,4,5,6-

tetrahidropiridin-2-amina (470 mg, 1.63 mmol) en DMF (7 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó utilizando un sistema instantáneo automatizado RediSep en 80g de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano). El producto se purificó adicionalmente mediante el siguiente procedimiento: el producto se disolvió en acetato de etilo (50 mL) y se lavó con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado/agua (1/1). La fase orgánica se lavó un total de 15 veces (utilizando 10 mL cada vez). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar *N*-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-ciano-3-metilpicolinamida (153 mg, 26% de rendimiento).

LC-MS (m/z) 434 (MH⁺) t_R = 0.53 minutos (Método A).

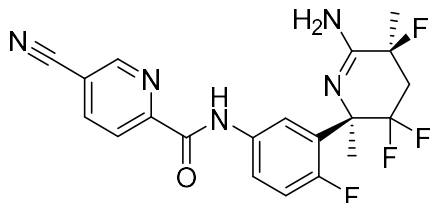
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 9.97 (s, 1H), 8.72 (dd, *J* = 1.9, 0.6 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.44 (dd, *J* = 6.8,

2.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 11.7, 8.8$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 1.81 – 1.74 (m, 6H).

El siguiente compuesto se preparó de forma similar al ejemplo 18a:

5 **Ejemplo 4a:** *N*-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida

10



Se preparó a partir de (3*S*,6*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3,5,5-trifluoro-3,6-dimetilpiperidina-2-tiona y ácido 5-cianopicolínico.

15

LC-MS (m/z) 420.0 (MH^+) $t_R = 1.79$ minutos (Método B)

Estereoquímica

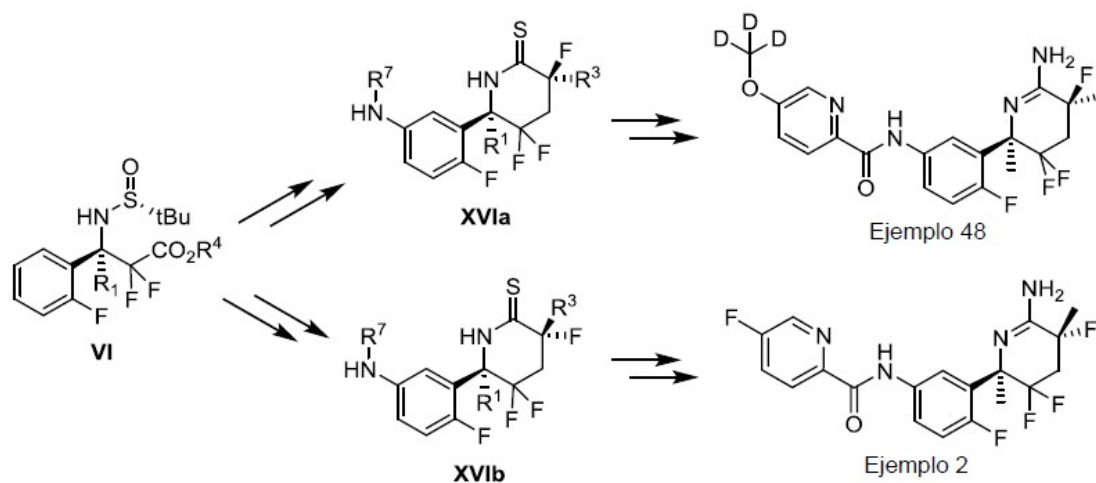
20

Los cristales se obtuvieron mediante la recrystalización del compuesto 48 a partir de una mezcla de heptano y acetato de etilo. La estructura del compuesto 48 se elucidó mediante cristalografía de rayos X de dichos cristales. Las dos moléculas en la unidad asimétrica tal como se encontraron en la estructura de rayos X del compuesto 48 se muestran en la figura 1 y muestra que la estereoconfiguración es (2*R*,5*S*).

Las configuraciones absolutas de los compuestos ejemplificados de la presente invención pueden racionalizarse de este modo. Todos los ejemplos se sintetizaron a partir de los intermediarios XVIa o XVIb con $R^1 = R^3 =$ metilo y $R^7 =$ *terc*-butoxi carbonilo.

5

10



15

Esquema 4. Fundamento para la asignación de estereoquímica absoluta y relativa de los compuestos ejemplificados. $R^1 = R^3 =$ metilo, $R^4 =$ etilo y $R^7 =$ *terc*-butoxi carbonilo

20

La estereoquímica relativa y absoluta del intermedio XVIa ($R^1 = R^3 =$ metilo y $R^7 =$ *terc*-butoxi carbonilo) se ha asignado como (2*R*,5*S*) en función de la estructura de rayos X del ejemplo 48. La estereoquímica absoluta de la posición 2 en el intermedio XVIa ($R^1 = R^3 =$ metilo y $R^7 =$ *terc*-butoxi carbonilo) se asignó como (2*R*) en función de la

configuración absoluta del intermedio XV (R^1 = metilo y R^4 = etilo) para el cual la configuración absoluta se asignó en función de la precedencia bibliográfica (WO2012110459). Las dos formas de asignar la estereoquímica en la posición 5 son concordantes.

La estereoquímica absoluta del intermedio XVIb (R^1 = R^3 = metilo y R^7 = *terc*-butoxi carbonilo) se basó en la configuración absoluta del intermedio XV (R^1 = metilo y R^4 = etilo) para el cual la configuración absoluta se asignó en función de la precedencia bibliográfica. La estereoquímica en la posición 5 de la subestructura de 6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridina es opuesta a la estereoquímica en esa posición del intermedio XVIa (R^1 = R^3 = metilo y R^7 = *terc*-butoxi carbonilo) y, por lo tanto, la estereoquímica del intermedio XVIb es (2*R*,5*S*).

La estereoquímica de los compuestos ejemplificados que contienen la subestructura de (2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridina, por ejemplo el ejemplo 2, se basa en la estereoquímica del intermedio XVIb (R^1 = R^3 = metilo y R^7 = *terc*-butoxi carbonilo).

Pruebas farmacológicas

Ensayo de unión de BACE1

El ensayo de unión se llevó a cabo como un ensayo en función de SPA utilizando un forma biotinilada de BACE1 humana recombinantemente expresada y a continuación se purificó a partir de células HEK293 Freestyle. El ensayo de unión se llevó a cabo en una solución amortiguadora de acetato de sodio 50 mM, pH 4.5, que contenía NaCl 50 mM y 0.03% de Tween-20 en placas blancas de 384 pocillos de fondo claro (Corning No. 3653). Se mezcló 10 nM (concentración final) de radioligando ($[^3\text{H}]\text{-N-}((1\text{S},2\text{R})\text{-1-bencil-3-ciclopropilamino-2-hidroxi-propil})\text{-5-(metanosulfonil-metil-amino)-N-}((\text{R})\text{-1-fenil-etil})\text{-isofitalamida}$) (TRQ11569 adquirido de GE Healthcare) con compuesto de prueba a una concentración dada, 6 nM (concentración final) de BACE1 humana y 25 μg de perlas de SPA con núcleo de PVT recubiertas de estreptavidina (RPNQ0007, GE Healthcare Life Sciences) en un volumen total de 40 μl . Se evaluaron varias concentraciones de cada compuesto de prueba en el ensayo para la determinación de la CI_{50} . Las placas se incubaron durante una hora a temperatura ambiente y se contaron en un contador Wallac Trilux. La unión total y la no específica se determinaron usando solución amortiguadora y 1 μM (concentración final) del inhibidor de referencia de BACE1 afinidad alta (S)-6-

[3-cloro-5-(5-prop-1-inil-piridin-3-il)-tiofen-2-il]-2-imino-3,6-dimetil-tetrahidro-pirimidin-4-ona,

respectivamente. Para cada compuesto de prueba, se determinó un valor de CI_{50} (la concentración que media el 50% de inhibición de la unión específica del radioligando) a partir de la curva de concentración-respuesta y se utilizó para calcular la K_i a partir de la ecuación $K_i = CI_{50} / (1 + L/K_d)$, donde L y K_d son la concentración final del radioligando utilizado en el ensayo y la constante de disociación del radioligando, respectivamente. La K_d del radioligando se determinó a partir de experimentos de unión de saturación.

Tabla 1: afinidad de unión de compuestos seleccionados

Compuesto No.	BACE1 K_i (nM)
1	83
2	210
3	12
4	11
5	18
6	19
7	33

5

10

15

20

8	66
9	100
10	44
11	63
12	29
13	28
14	37
15	46
16	58
17	11
18	4.3
19	32
20	1600
21	58
22	110
23	71
24	420
25	130
26	130
27	140
28	170
29	92

5

10

15

20

30	260
31	92
32	51
33	62
34	210
35	680
36	390
37	420
38	1000
39	4800
40	8200
41	520
42	1500
43	91
44	740
45	14
46	14
47	65
48	14
49	60

Ensayo de eficacia de BACE1

El ensayo de eficacia se llevó a cabo como un ensayo basado en FRET usando un kit de BACE1 comercialmente disponible (Life Technologies, P2985). Se preincubaron 2 µl de compuesto de prueba a 10 µM (concentración final) y 15 µl de enzima de BACE1 del kit (concentración final 3 nM) durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de 15 µl de sustrato del kit (250 nM de concentración final) y se incubó durante 90 minutos adicionales a temperatura ambiente. La placa del ensayo se leyó luego en una Pherastar (Ex540/Em590). La actividad enzimática observada en presencia del compuesto de prueba se normalizó a la actividad enzimática observada en presencia de solución amortiguadora y 10 µM (concentración final) del inhibidor de referencia de BACE1 de afinidad alta (S)-6-[3-cloro-5-(5-prop-1-inil-piridin-3-il)-tiofen-2-il]-2-imino-3,6-dimetil-tetrahidropirimidin-4-ona, respectivamente. La eficacia de los compuestos de prueba se evaluó a 10 µM (concentración final) y se definió como la inhibición porcentual de la actividad enzimática usando la ecuación $\% \text{inhibición} = 100\% - \text{actividad enzimática normalizada porcentual}$.

Tabla 2: Actividad de BACE1 de compuestos seleccionados

5

10

15

20

Compuesto No.	Inhibición de BACE1 a 10µM (%)
1	104
2	100
3	102
4	99
5	96
6	100
7	100
8	104
9	103
10	102
11	99
12	104
13	99
14	102
15	101
16	105
17	101
18	102
19	98
20	88

5

10

15

20

21	102
22	92
23	102
24	98
25	102
26	102
27	98
28	102
29	101
30	103
31	102
32	101
33	103
34	102
35	100
36	100
37	104
38	98
39	74
40	69
41	93
42	84

43	94
44	92
45	103
46	101
47	102
48	99
49	98

Evaluación de los niveles de A β en cerebro de rata y plasma tras la inhibición de BACE1.

Animales.

Todos los procedimientos de cuidado de las ratas y experimentales fueron aprobados por el Personal Veterinario de Lundbeck de acuerdo con la legislación danesa. Las ratas se mantuvieron en instalaciones de barrera con un ciclo de 12/12-h de luz/oscuridad y acceso a comida y agua ad libitum.

Tratamiento de ratas no sometidas a tratamiento previo.

Se adquirieron ratas Sprague Dawley macho adultas jóvenes de aproximadamente 250g de peso de Charles River, las cuales recibieron 0-30 mg/kg de vehículo (10% de HP betaCD + 1M MeSO₄, pH 2.5) o compuestos de prueba (disueltos en vehículo) solos mediante sonda oral (vía

oral). Los compuestos se dosifican a un volumen de 5ml/kg. Se establecieron cohortes de 5-10 animales para cada condición de tratamiento.

5 Los animales que se sometieron a tratamiento fueron monitoreados de cerca por el personal veterinario en busca de signos de toxicidad. Se monitorearon parámetros tales como peso corporal, apariencia física, cambios en la apariencia del recubrimiento, casos de comportamiento no provocado y respuestas directas y exageradas a estímulos
10 externos.

Recolección de tejido.

A T = 180 minutos después de la dosificación inicial, se dejó inconsciente a los animales y se decapitaron con una guillotina. Se tomaron muestras de sangre del tronco en
15 tubos recubiertos con EDTA después de la decapitación del animal. La sangre se centrifugó a 2200G a 4°C durante 15 minutos y el plasma se recolectó y congeló a -80°C. La sangre se dividió en alícuotas para el análisis por ELISA y de DMPK de A β . Inmediatamente después de sacrificarlos, se
20 extrajo el cerebro y se cortó en 2 mitades. Los hemiserebros derechos se enfriaron rápidamente sobre hielo seco y se almacenaron a -80°C. Se disecó la mitad izquierda. El prosencéfalo frontal se tomó para el análisis

por ELISA de A β y el resto se utilizó para análisis de DMPK. Estas muestras también se enfriaron rápidamente sobre hielo seco y se almacenaron a -80°C hasta su uso para análisis.

5 Procesamiento de tejido.

Las muestras de corteza se descongelaron levemente sobre hielo húmedo antes de homogenizarse con un instrumento de dispersión de pequeño volumen (T10 básico ULTRA-TURRAX®) que se fijó a una velocidad de 5 durante
10 aproximadamente 5-7 seg. El tejido se procesó en un volumen de 10 veces el peso, por ejemplo, se homogenizaron 100 mg de tejido en 1000 μ L de solución amortiguadora de homogenización. Solución amortiguadora de homogenización: 50ml de agua Milli Q + 50nM de NaCl + 0.2% de Dietilamina
15 (DEA) + 1 comprimido de cóctel inhibidor de Proteasa Completa + 1nM de inhibidor de serina proteasa irreversible de clorhidrato de fluoruro de 4-(2-aminoetil)bencenosulfonilo (AEBSF).

Después de la homogenización se recolectan 450 μ L de
20 alícuotas de las muestras en un tubo Eppendorf de 1.5ml y se colocaron sobre hielo húmedo, se agregó 0.5% de NP-40 (50ul) a todas las muestras y luego se incubaron sobre hielo durante 30 min. Después de esto todas las muestras se

sonicaron utilizando un homogenizador Ultrasónico con 20 kHz de sonido homogéneo (SONOPLUS HD2070, Bandelin Electronic) de 10 pulsos fijado en 12-13% de potencia para extraer todas las especies de A β . Luego las muestras se centrifugaron (microcentrifugadora Ole Dich 157 MPRF) a 20000G durante 20 minutos a 4°C. Después de la centrifugación, se colocaron en pipetas 285 μ L del sobrenadante en microtubos de 600 μ L y se neutralizaron con 15 μ L de solución amortiguadora Tris-HCL 1M.

Protocolo de ELISA.

Se utilizó el kit de Abeta amiloide de humano/rata WAKO 294-62501 para todos los análisis por ELISA. Se colocaron 30 μ L de muestras de plasma o 30 μ L de los sobrenadantes de corteza generados tal como se describió anteriormente en microtubos de 600 μ L sobre hielo húmedo. A esto se agregan 30 μ L de Urea 8M (AppliChem A1049, 9025) para generar una dilución de un factor dos. Tanto los sobrenadantes de plasma como aquellos de corteza se incuban sobre hielo durante 30 min. Las filas estándar se prepararon a partir de la solución concentrada de péptido estándar que se proporciona en el kit y diluyente estándar que contiene 1.6M de Urea (200 μ L de Urea 8M + 800 μ L de diluyente estándar) y 0.8M de Urea (400 μ L de Urea 8M +

3600µL de diluyente estándar). Se preparó para el ensayo una dilución de un factor dos en serie de Aβ40 de 100 pmol/ml a 0 pmol/L.

Después de la incubación con urea, todas las muestras
5 se diluyeron adicionalmente mediante adición de 5 veces el diluyente estándar del Kit. Esto se realizó agregando 240 µL de Diluyente Estándar a 60 µL de mezcla de muestra/urea que luego se mezcló bien. Se colocaron en pipetas 100 µL de cada muestra diluida en pocillos designados de la placa de
10 ELISA en duplicados. Luego se cubrió la placa y se incubó durante la noche a 4°C. El día siguiente, el kit ELISA se llevó hasta la temperatura ambiente antes de su uso. La placa incubada se lavó 5 veces con la solución de lavado 20x diluida en agua Milli Q. Se aplicaron 100 µL del
15 conjugado de HRP a cada pocillo y la placa se cubrió y se incubó a 4°C durante 1 hr. El lavado se repitió nuevamente 5 veces. Se aplicaron 100 µL de solución de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB) a cada pocillo y la placa se cubrió e incubó en la oscuridad a temperatura ambiente
20 durante 30 minutos. Se aplicaron luego 100 µL de solución de FINALIZACIÓN a cada pocillo y la placa se leyó a 450 nm de longitud de onda en un espectrofotómetro (Labsystems

Multiscan Ascent) dentro de los 30 min posteriores a la adición de la solución de FINALIZACIÓN a los pocillos.

La concentración de A β en las muestras se determinó sobre la base de una curva estándar generada a partir de los estándares que contienen concentraciones conocidas de A β 40 sintético. Los expertos en la técnica apreciarán que las extracciones de dietilamina (DEA) y urea liberarán A β soluble y A β insoluble, respectivamente. Dado que el kit de ELISA es validado y se utiliza ampliamente, se acepta que mientras que las condiciones de tratamiento y las condiciones de ensayo sean las mismas para cada compuesto evaluado, entonces el ensayo debería producir datos sólidos y coherentes para los compuestos evaluados y producir discrepancias mínimas.

Análisis de los datos

Para determinar la concentración de A β 40 en las muestras, los valores interpolados de las muestras cargadas en las placas se multiplican por 20 para representar las diluciones realizadas cuando se sumaron los volúmenes de DEA, urea y solución de neutralización. Los valores se calculan como un cambio porcentual en A β 40 en comparación con los animales tratados con vehículo.

Los compuestos 1, 5, 17, 18 y 24 se administraron a dosis de 10 o 30 mg/kg oralmente y se recolectaron muestras de cerebro y plasma a las 3 horas posteriores a la dosis y las siguientes exposiciones y reducciones en los niveles de A β 40 se midieron tal como se describió anteriormente.

Tabla 3: Resultados para el compuesto 1

	Dosis (mg/kg)	Exp (ng/g)	Relación cerebro/plasma	Reducción A β 40 (%)
Cerebro de rata	30	2188	0.62	56
Plasma de rata		3545		41

Tabla 4: Resultados para el compuesto 5

	Dosis (mg/kg)	Exp (ng/g)	Relación cerebro/plasma	Reducción A β 40 (%)
Cerebro de rata	10	174	1.3	34
Plasma de rata		137		34
Cerebro de rata	30	954	1.5	61
Plasma de rata		632		39

Tabla 5: Resultados para el ejemplo 17

	Dosis (mg/kg)	Exp (ng/g)	Relación cerebro/plasma	Reducción A β 40 (%)
Cerebro de rata	30	1223	1.48	63
Plasma de rata		828		49

Tabla 6: Resultados para el ejemplo 18

	Dosis (mg/kg)	Exp (ng/g)	Relación cerebro/plasma	Reducción A β 40 (%)
Cerebro de rata	10	412	0.53	66
Plasma de rata		778		54
Cerebro de rata	30	1606	0.54	61
Plasma de rata		3000		50

Tabla 7: Resultados para el ejemplo 24

	Dosis (mg/kg)	Exp (ng/g)	Relación cerebro/plasma	Reducción A β 40 (%)
Cerebro de rata	10	134	1.39	15

Plasma de rata		96.2		28
Cerebro de rata	30	809	1.20	49
Plasma de rata		673		61

Como se muestra en las tablas 3-7, los compuestos de la presente invención son capaces de penetrar la barrera de sangre cerebro y son eficaces para disminuir los niveles de A β 40 en el cerebro de animales.