

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° NC2016/0002813
Solicitud de Patente de Invención titulada: “2-AMINO-6-METIL-4,4a,5,6-TETRAHIDROPIRANO[3,4-d][1,3]TIAZIN-8a(8H)-IL-1,3-TIAZOL-4-ILAMIDAS”
Solicitante: PFIZER INC.
Nuestra Ref.: P2016/000154

RESPUESTA AL OFICIO No. 11129, NOTIFICADO EL 02 DE AGOSTO DE 2017
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al Examen de Forma el 17 de enero de 2017. Así, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se realizaron los siguientes cambios:

- se limitó la definición del sustituyente R¹ ;en las Reivindicaciones 1 y 2, en donde ahora un heteroarilo de 5 a 10 miembros, es seleccionado del grupo que consiste de oxazolilo isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piridonilo y

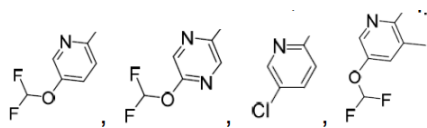
benzopirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con R^3 ; y e está opcionalmente sustituido en el carbono con uno a tres R^2

- las Reivindicaciones 22 a 28 ahora dependen de la Reivindicación 1.

Valga anotar que la modificación efectuada en el Capítulo Reivindicatorio cumple a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que ésta de ninguna manera implica una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- El Examinador eleva las siguientes objeciones acerca de la claridad de la presente invención:

- el Capítulo Reivindicatorio no es conciso debido a que contiene un número excesivo de reivindicaciones independientes, lo cual no permite definir el alcance de la presente invención. El Examinador sugiere limitar el Capítulo Reivindicatorio a una sola reivindicación independiente y hacer las reivindicaciones restantes dependientes de la Reivindicación 1;
- la definición de R^1 es muy amplia, ya que incluye grupos que no se encuentran apropiadamente soportados en el Capítulo Descriptivo. El Examinador señala que los Ejemplos solo proveen soporte para R^1 como



- , y sugiere limitar la definición de R^1 a una razonable generalización de los Ejemplos;
- las definiciones de R^2 y R^3 son muy amplias y no se encuentran soportadas en el Capítulo Descriptivo. El Examinador sugiere limitar la definición de estos sustituyentes a una razonable generalización de los Ejemplos;
 - las reivindicaciones no son concisas debido a que la expresión “o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero”;
 - los términos “o” “opcionalmente” en las reivindicaciones no permite definir apropiadamente el alcance de la invención.

b- i) En primer lugar y en respuesta a las objeciones del Examinador acerca de la amplitud de la materia reclamada, me permito llamar la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como lo mencione en el numeral 1 del

presente memorial, en el cual se limitó la definición de los heteroarilos de 5 a 10 miembros a oxazolilo isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piridonilo y benzopirazolilo del sustituyente R1, por lo que considero que la materia reclamada fue limitada a una generalización realizable de acuerdo con la divulgaciones del Capítulo Descriptivo.

Sin embargo y sin perjuicio de lo anterior, me permito resaltar que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido no debería existir obligación alguna de limitar el alcance de la materia reclamada únicamente a la materia estrictamente ejemplificada, pues esta medida reduciría de manera injusta el concepto inventivo al que el inventor tiene derecho. Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

Así, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debería existir obligación alguna de limitar únicamente a los ejemplos específicos del Capítulo Descriptivo, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho. De hecho, los 109 ejemplos y compuestos ilustrados le permiten a la persona medianamente versada en la materia comprender el alcance del concepto inventivo desarrollado.

Por lo tanto, no debería ser obligatorio limitar exclusivamente a los ejemplos, ya que además de resultar en una restricción injusta restringir el alcance de la invención, tal limitación incluiría características no esenciales en la materia reclamada, lo que permitiría a un tercero aprovechar injustamente el desarrollo realizado por el Solicitante mediante modificaciones no esenciales, desdibujando completamente el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente. De esta manera, a la luz de las drásticas limitaciones, considero superada la objeción respecto al soporte de la Reivindicación 1 y sus dependientes, de tal forma que ahora se reclama una generalización razonable de lo ejemplificado en el Capítulo Descriptivo.

ii) Ahora bien, en cuanto a los términos “o” u “*opcionalmente*”, respetuosamente me permito señalar que la una persona medianamente versada en la materia (esto es, el área de la química), se encuentra en total capacidad de comprender que expresiones como “*opcionalmente*” indican que un determinado átomo de los compuestos reclamados puede estar sustituido por un grupo definido en las reivindicaciones o no estarlo, en cuyo caso dicho sustituyente correspondería a un átomo de hidrógeno. Por consiguiente, la persona medianamente versada en la materia estaría en capacidad de comprender el alcance de dicha expresión y, por ende, de la materia reclamada.

iii) En cuanto a la expresión “*o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero*”, respetuosamente me permito señalar que esta se encuentra definida en las páginas 15 a 17 del Capítulo Descriptivo, por lo cual, la una persona medianamente versada en la materia se encuentra en total capacidad de comprender dicha expresión y por ende, la materia reclamada.

Así, a la luz de las modificaciones y argumentos planteados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- El Examinador señala que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de EP2332943 (D1).

El Examinador afirma que D1 es el estado de la técnica más cercano a la presente invención ya que este revela derivados de aminodihidrotiazina fusionados que tienen un efecto inhibitorio de la amiloide β (denominado como efecto inhibidor de la producción de la proteína A β o una enzima 1 de la escisión de la proteína precursora amiloide- β del sitio beta BACE-1), ambos efectivos en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa causada por la proteína A β , particularmente la demencia de tipo Alzheimer y el síndrome de Down.

De acuerdo con el Examinador, la diferencia entre los compuestos reclamados y D1 consiste de un grupo metilo que sustituye el grupo central. El efecto técnico asociado a esta diferencia, es que se obtienen inhibidores BACE1 de la proteína precursora amiloide- β e inhibidores de BACE2.

De acuerdo con lo anterior, el Examinador plantea que el problema a resolver por la presente invención es: “¿cómo obtener compuestos inhibidores de la enzima de escisión 1 (BACE1) de la proteína precursora amiloide de sitio β (APP) e inhibidores de BACE2, alternativos a los ya revelados en el estado del arte?”.

Sin embargo, el Examinador señala que D1 sugería las modificaciones necesarias para llegar a los compuestos de la presente invención. Más específicamente, el Examinador señala que D1 enseña que dichos derivados fusionados de amino-dihidrotiazina que tienen un efecto inhibitorio sobre la proteína precursora β amiloide pueden ser sustituidos en el anillo A (siendo un heteroarilo de 5 a 6 miembros), en donde Y es un C1-3 alquileo, y puede ser sustituido con un grupo α . Adicionalmente, El examinador resalta que, de hecho, el Capítulo Descriptivo no contiene resultados comparativos que permitan establecer el nivel inventivo de los compuestos de la presente invención.

En vista de lo anterior, el Examinador señala que las modificaciones de los sustituyentes en los compuestos de los cuales se tiene conocimiento que tienen cierta actividad o mecanismo de acción, son plenamente conocidas por la persona medianamente versada en la materia, la cual hubiera realizado modificaciones en cualquier sustituyente basado en su conocimiento en química orgánica de heterociclos y bibliografía básica. Por ejemplo, isómeros clásicos, donde grupos monovalentes y átomos pueden ser reemplazadas como una opción alternativa para las modificaciones funcionales de sustituyentes¹.

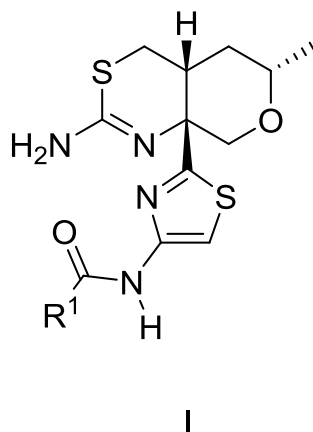
Así entonces, cualquier persona medianamente versada en la materia hubiera sabido que modificaciones en los sustituyentes, anillos o sus posiciones puede alterar las propiedades de los compuestos, altamente relacionados con su actividad o el efecto técnico esperado, por ejemplo, incrementar la potencia o la relación terapéutica como LD₅₀, ED₅₀ o EC₃₀, debido a modificaciones de heteroátomos en el anillo principal o la posición de los sustituyentes. El Examinador señala que la presente invención propone modificaciones estructurales las cuales simplemente consisten en modificar algunos sustituyentes que o la

¹ Silverman, R. B., “The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action”. Elsevier. Northwestern University, Second Edition. Evanstons Illinois. 2004, p. 29, table 2.2.

posición de alguno de los sustituyentes, sin embargo, estas son consideradas como trabajo rutinario, ya que no hay comparación alguna con el arte previo.

En consecuencia de lo anterior, la persona medianamente versada en la materia basada en los compuestos de D1 y su conocimiento general en química orgánica o sustituciones de D1, hubiera podido proponer cualquier modificación para dichos sustituyentes como una alternativa para llegar de manera obvia a la materia reclamada en la Reivindicación 1.

b- En primer lugar, me permito señalar que la presente invención ahora reclama compuestos derivados de tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazina de fórmula I, sustituidos en la posición 2 por un grupo amino, en la posición 6 por un grupo metilo y en la posición 4 por un grupo tiazol, en donde el último es a su vez sustituido, mediante un puente de amida, por una anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros (R^1) el cual se selecciona desde oxazolilo isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piridonilo y benzopirazolilo.

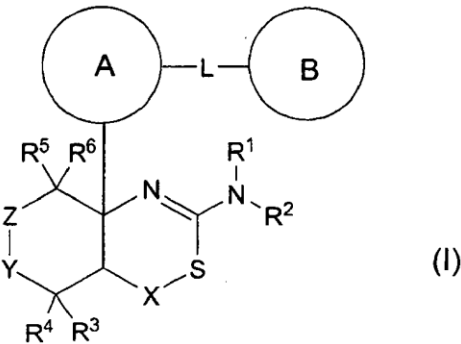


Teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)². La Guía de la SIC señala que “*Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”* (subrayado fuera de texto).

² Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, 2014, sección 2.13.5, páginas 131-134

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

D1 se refiere a compuestos derivados de aminodihidrotazina, donde el grupo tiazina puede ser fusionado a un anillo de tetrahidropirano (en donde Z es O):



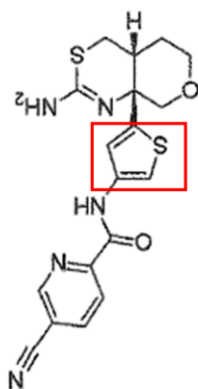
B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

Así entonces, a pesar de que las definiciones de A y B en la fórmula I de D1 contienen anillos heteroarilos de 5 o 6 miembros, ninguno de los ejemplos contiene un anillo de tiazol como el señalado por un recuadro rojo, el cual corresponde al anillo A de los compuestos de D1.

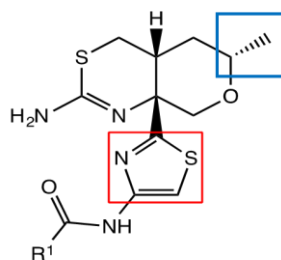
Compuestos de la presente invención	Compuestos de D1

Teniendo en cuenta lo anterior la persona medianamente versada en la materia, para llegar a la presente invención, tendría que realizar múltiples selecciones en los sustituyentes A, L, B, X Y y Z. Asimismo, D1 revela de manera genérica, millones, si no billones, de compuestos potenciales. Particularmente, en la mayoría de los compuestos ilustrados en D1 (86 de 88), el anillo A corresponde a un grupo fluorofenil (arilo de 6 miembros), el cual es estructuralmente diferente al anillo tiazol, que corresponde a un heteroarilo de 5 miembros con dos heteroátomos.

Solamente los Ejemplos 64 y 65 de D1 presentan un heteroarilo de 5 miembros (tiofeno) como sustituyente A; sin embargo, en el ejemplo 65 los anillos A y B no se encuentran unidos mediante un grupo amida. Por lo tanto, el compuesto más cercano que corresponde al Ejemplo 64, tal como lo resaltó el Examinador, en donde A corresponde a tiofeno y L a un grupo amida. Sin embargo, tal como se muestra en la siguiente figura, los heteroarilos señalados de color rojo son estructuralmente diferentes y adicionalmente, el compuesto de D1 no presenta el sustituyente metilo en la posición 2 del anillo central (recuadro azul). Por todo lo anterior, se puede concluir que, tanto el anillo tiazol en la posición 4 del anillo tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazina, como el sustituyente metilo en la posición 2 de dicho anillo, no es enseñado o incluso sugerido por D1.



Ejemplo 64
D1



Fórmula I
Presente invención

Asimismo, los Ejemplos de D1 no sugieren un anillo de 5 miembros como Anillo B. Particularmente, 74 de los Ejemplos en D1 comprenden anillos piridina o pirazina como anillo B (ambos anillos son comprendidos en la definición de R1 en la Reivindicación 1). Sin embargo, solo 5 Ejemplos revelan un anillo heteroarilo de 5 miembros como Anillo B, específicamente los Ejemplos 69, 70 y 71 comprenden un grupo tiazol, furano y tiadiazol, los cuales son estructuralmente diferentes de la materia reclamada. Solo dos Ejemplos, Ejemplos 76 y 87, de los 88 compuestos de D1 comprenden un grupo oxazol como anillo B. Sin embargo, los dos ejemplos mencionados comprenden un grupo fluorofenil como anillo A, lo cual de nuevo difiere del grupo tiazol como es reclamado en la Fórmula I de la presente invención.

Por otra parte, la persona medianamente versada en la materia no estaría motivada a elegir el compuesto del Ejemplo 64 de D1 como candidato para realizar modificaciones adicionales, ya que este compuesto es uno de los compuestos menos potentes descrito ahí

mismo. La Tabla 14 de D1 (documento EP 2332943) proporciona datos IC_{50} para algunos de los compuestos descritos. La IC_{50} para el Ejemplo 64 de D1 es 0,003 o 0,014, dependiendo de si el "Compuesto de prueba" en esa tabla se refiere al número de Fórmula o Número de Ejemplo, respectivamente (esto no está del todo claro en el Capítulo Descriptivo de D1). Como mínimo (si el ejemplo 64 es el compuesto de prueba 56 y tiene una IC_{50} de 0,003), 35 de los 66 "compuestos de prueba" en D1 son más potentes y tienen una IC_{50} menor. Si el Ejemplo 64 de D1 es "Compuesto de prueba" 64, entonces solo 5 de los 66 "compuestos de prueba" son menos potentes que el Ejemplo 64. En vista de esto, una persona medianamente versada en la materia no estaría motivada para seleccionar el compuesto del Ejemplo 64 como un compuesto candidato de D1 para realizar modificaciones adicionales.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Con respecto al efecto técnico causado por las diferencias mencionadas anteriormente, me permito llamar la atención a que la beta-secretasa (BACE) es una de las enzimas que intervienen en la generación del péptido amiloide beta encontrado en las placas de amiloide en los pacientes de la enfermedad de Alzheimer. Así entonces, los resultados expuestos en la Tabla 3 del Capítulo Descriptivo de la presente invención, miden la inhibición de la enzima beta secretasa a medida que desdobla una enzima no nativa, para los compuestos 1 a 109.

Adicionalmente, me permito respetuosamente diferir de la opinión del Examinador acerca de los datos comparativos de la presente invención con respecto a los compuestos más cercanos de D1, debido a que el Capítulo Descriptivo de la presente invención, de hecho contiene datos comparativos en las Tablas 4-6, en donde se proporcionan datos biológicos para los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 7 y 45, así como los compuestos comparadores 1-7. Los compuestos comparados en 1-3 son nuevos compuestos mientras que los compuestos de comparación 4-7 son los compuestos de los Ejemplos 58, 64, 42 y 6 de la patente US 8.198.269 (equivalente a D1), en donde se puede observar que los compuestos de la presente invención tienen una selectividad mejorada para BACE1 con respecto a BACE2.

Más específicamente, la persona medianamente versada en la materia apreciaría que la potencia aceptable para la inhibición de BACE1 para un fármaco candidato viable es

típicamente menor que 100 nM tanto en los ensayos libres de células como en los de célula entera. Sorprendentemente, hubo una diferencia significativa entre el tiazol que contiene compuestos con respecto a la posición regioisomérica del enlace amida. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 7 y 45 presentan una inhibición de BACE1 potente mientras que el Comparador 1 es sorprendente e inesperadamente > 1000 veces menos activo en BACE1, lo que muestra claramente la criticidad que tienen la posición de la sustitución de amida en el tiazol en la potencia BACE1 de los compuestos.

Asimismo, la selectividad de los inhibidores de BACE1 contra las aspartil proteasas relacionadas es un factor importante para determinar el potencial para la seguridad de un fármaco candidato viable. Se ha informado recientemente que la aspartilproteasa relacionada BACE2 afecta la pigmentación en modelos celulares e in vivo. Por ejemplo, BACE2 procesa la proteína de melanocitos específica de la célula del pigmento (PMEL), que se cree que cumple un papel en la melanogénesis. La relación de selectividad para BACE2 a la inhibición BACE1 se determinó usando una relación de IC₅₀ de ensayos de unión respectivos como se muestra en la Tabla 4. Sorprendentemente, hubo una mejora significativa en la selectividad para BACE1 respecto de BACE2 para los Ejemplos 1, 2, y 45 en relación con los compuestos comparadores 4 a 7, que son los compuestos de los Ejemplos 58, 64, 42, y 6 de la patente US 8.198.269 (equivalente a D1). La persona medianamente versada en la materia apreciaría el impacto potencial de selectividad sobre BACE2 con respecto a los cambios en la pigmentación de la piel en los ensayos clínicos humanos.

Por otra parte, la Tabla 5, en el Capítulo Descriptivo de la presente invención, proporciona datos de HLM Clint, CYP2D6 IC₅₀ y aductos de glutatión observados (GSH) para los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 7 y 45 y los Ejemplos 58, 42, y 6 de D1, en donde los Ejemplos 1, 2, 7 y 45 presentan IC₅₀ > 30 µM para la inhibición de CYP2D6 en relación con los comparadores 2, 3, y comparadores 4, 6 y 7 (los compuestos de los Ejemplos 58, 42, y 6 de US 8.198.269/ D1 (EP 2332943)) que muestran IC₅₀ < 100 nm. A partir de los datos presentados anteriormente será evidentes para la persona medianamente versada en la materia que los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 7 y 45 poseen cada uno un perfil inhibidor de CYP2D6 ventajosamente bajo y por lo tanto estos compuestos minimizan el riesgo de DDI que podría resultar de la inhibición de la que isozima CYP-P450 en un paciente.

Además de lo anterior, el potencial de hepatotoxicidad clínico o lesión hepática inducida por fármacos (DILI) es una de las principales razones para la retirada de compuestos del mercado. La persona medianamente versada en la materia apreciaría que la bioactivación o unión covalente de compuestos a las proteínas es un mecanismo potencial para la hepatotoxicidad. Un ensayo común para comprender el impacto de la unión covalente es para controlar la formación de aductos de glutatión (GSH). Para los Ejemplos 1, 2, 7 y 45 de la Tabla 5, la formación de aductos de GSH no se detectó después de la identificación de metabolitos en los hepatocitos humanos. Esto es ventajoso ya que indica que los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 7 y 45 no son compuestos que puedan producir el potencia para un mecanismo de hepatotoxicidad inducido por el aducto de glutatión. Sin embargo, la incubación del comparador 5 (Ejemplo 64 de US 8.198.269) en los microsomas de hígado humano en presencia de GSH mostraron la formación de aductos químicos que tienen el potencial de conducir a DILI.

Ahora bien, la Tabla 6 del Capítulo Descriptivo de la presente invención, proporciona hERG IC₅₀, sustrato Pgp MDR1 Er y datos de pKa, así como una indicación de una alerta estructural de anilina y para los compuestos de ejemplos 1, 2, 7 y 45 y Ejemplos 58, 42, y 6 de D1. En general, los compuestos con bajo potencial de eflujo (Er < 2,5) como se mide en el ensayo de MDR1 son altamente deseables cuando se combinan con una baja inhibición del canal de hERG (hERG IC₅₀ > 5 µM). Los Ejemplos 1, 2, 7 y 45 en la Tabla 6 muestran ventajosamente tanto una baja inhibición del canal de hERG (hERG IC₅₀ > 5 µM) así como un bajo potencial de eflujo de Pgp (MDR1 Er < 2,5), mientras que los compuestos de los Ejemplos 58 64, 42 y 6 de D1 exhiben una inhibición hERG más potente y un potencial de eflujo y PKa mayores.

Así entonces, la persona medianamente versada en la materia apreciaría el impacto de un pK_a muy básico sobre la actividad en el canal de hERG, los transportadores de P-gp y la inhibición de CYP2D6. Sorprendentemente, el grupo tiazol presente en los ejemplos 1, 2, 7 y 45 reduce significativamente el pKa de estos compuestos respecto a los Ejemplos 58, 42, y 6 de D1. Este resultado era inesperado en base al incremento de pKa (8,7) para el compuesto comparador 2 con contenido de piridina

En resumen, los compuestos de la presente invención proveen perfil farmacológico general altamente ventajoso tal como una potente inhibición sobre BACE 1, tanto en los ensayos libres de células como en los de célula entera, excelente selectividad sobre BACE 1, bajo aclaramiento hepático, baja inhibición de CYP2D6, formación de aductos de glutatión

negativa, baja inhibición de hERG, bajo flujo de salida de Pgp y un pKa ventajoso cuando se compara con compuestos como los de D1 (documento EP 2332943).

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto al problema técnico, me permito señalar que de acuerdo con la Guía de la SIC *“el problema técnico objetivo se plantea en términos de: De manera que el problema técnico objetivo se formulará así: “¿cómo modificar ó adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”*

Por lo tanto, el problema técnico planteado por la Examinadora no tiene en cuenta el efecto técnico que la invención proporciona como se puede evidenciar a continuación:

“¿cómo obtener compuestos inhibidores de la enzima de escisión 1 (BACE1) de la proteína precursora amiloide de sitio β (APP) e inhibidores de BACE2, alternativos a los ya revelados en el estado del arte?”

Así entonces, me permito definir el problema técnico a solucionar como sigue: *¿ cómo obtener compuestos inhibidores alternativos de la enzima de escisión 1 (BACE1) de la proteína precursora amiloide de sitio β (APP) con una selectividad mejorada con respecto a BACE2?*

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) En este punto me permito nuevamente resaltar la Guía de la SIC que establece: *“esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada”* (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias y no otras que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Efectivamente, D1 no presenta enseñanza alguna que guíe de manera obvia a la persona medianamente versada en la materia a realizar las modificaciones necesarias para llegar a la materia reclamada. De hecho, D1 no contiene ninguna enseñanza o motivación que hubiera llevado a la persona medianamente versada en la materia incluir el anillo tiazol en la posición 4 del anillo tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazina, ni tampoco los sustituyentes pirazolil, imidazolil, oxazolil, isoxazolil, y triazolil como anillo B. Asimismo, lo revelado en D1 no hubiera permitido a la persona medianamente versada en la materia a anticipar la actividad mejorada de los compuestos como se demuestra en lo revelado por el Capítulo Descriptivo.

En vista de todo lo anterior, es evidente que dadas las diferencias estructurales entre los compuestos de la presente invención y aquellos en el arte previo, la persona medianamente versada en la materia no hubiera estado motivada a introducir todas las modificaciones estructurales necesarias para obtener los compuestos reclamados por la invención con una expectativa razonable de obtener la actividad de los compuestos aquí reclamados.

Adicionalmente, en este punto el Examinador falla en encontrar un segundo documento que contengan las enseñanzas faltantes en D1 para llegar a la presente invención. De hecho, el Examinador sólo cita un documento general en pie de página. Frente a dicho argumento, resulta relevante notar que el uso correcto del isosterismo requiere del análisis cuidadoso de parámetros físicos, químicos, electrónicos y conformacionales para la predicción de modificaciones, en términos, por ejemplo, de la interacción con un receptor. Cualquier reemplazo isostérico debe ser precedido rigurosamente de un análisis de lo siguiente:

- (a) tamaño, volumen y distribución electrónica de los átomos y consideraciones del grado de hibridación, polaridad, ángulos de enlace y efectos inductivos y mesoméricos;
- (b) grado de solubilidad acuosa y lipídica, para permitir la predicción de la alteración de las propiedades fisicoquímicas, tales como logP y pKa;
- (c) reactividad química de los grupos funcionales o subunidades estructurales bioisostéricas, para predecir alteraciones significativas en la biotransformación, incluyendo cambios en la toxicidad;
- (d) factores conformacionales, incluyendo la capacidad diferencial para formar enlaces de hidrogeno inter- o intramoleculares.

Adicionalmente, Silverman R., citado por el Examinador, enseña que las modificaciones isostéricas pueden alterar la actividad y pueden tener un rol significativo en la modificación de la farmacocinética. En este caso, el isosterismo no se encuentra presente, ya que D1 no enseña biostéros del grupo tetrahidropiridina-2,4-diona reclamado en la presente invención³, demostrando que el Examinador simplemente hace referencia a un documento que revela conceptos generales. En particular, la sugerencia principal de los Ejemplos de D1 es la inclusión de un anillo fluorofenil en la posición 4 del grupo central, lo cual corresponde a un anillo arilo de 6 miembros halo-sustituido. Contrario a las enseñanzas de D1, los compuestos reclamados comprenden un anillo heteroarilo de 5 miembros que comprende dos heteroátomos (tiazol). Por lo tanto, dichos compuestos no corresponden a isosteres. En cualquier caso, y como es demostrado en el Capítulo Descriptivo, si existe una mejora farmacológica en los compuestos derivada de diferencias estructurales cuando son comparados con el arte previo, lo cual corresponde a un resultado posible (o no), es decir no puede ser predicho.

ii) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP), para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁴. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) **o** cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁵. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema***”⁶ (subrayado y énfasis fuera del texto). Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que los compuestos y su

³ Silverman, R. B., “The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action”. Elsevier. Northwestern University. Second Edition. Evanstons Illinois. 2004. p. 29, table 2.2.

⁴ Manual Andino de Patentes, Sección 10.2.1 - Ejemplo 1.

⁵ Manual Andino de Patentes, Sección 10.8.1.

⁶ Guía de la SIC, sección 2.13.2.

correspondiente efecto técnico, reclamados en la presente solicitud no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que menciona el Examinador.

4. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

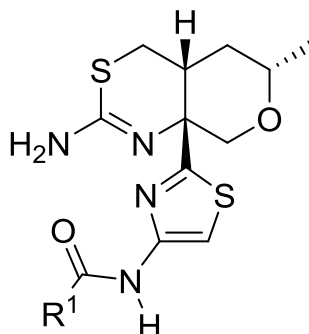
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Comprobante de pago correspondiente a la tasa de examen.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Examen de Fondo)

1. Un compuesto de la fórmula I



I

en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^2 ;

cicloalquilo C_{3-9} opcionalmente sustituido con uno a tres R^2 ; y

un heteroarilo de 5 a 10 miembros, seleccionado del grupo que consiste de oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piridonilo y benzopirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con R^3 ; y e está opcionalmente sustituido en el carbono con uno a tres R^2 ;

R^2 en cada aparición está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{3-6} , alquénil C_{3-6} -oxi, alquínilo C_{3-6} , alquínil C_{3-6} -oxi, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4 a 6 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{3-6} , alquénil C_{3-6} -oxi, alquínilo C_{3-6} , alquínil C_{3-6} -oxi, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos cada uno con uno a tres sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor, cloro, hidroxilo, ciano, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi; o dos R^2 grupos tomados juntos pueden ser un alquilenilo C_{3-5} ;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{3-6} , alquínilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4 a 6 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{3-6} , alquínilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos cada uno con uno a tres sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor, cloro, hidroxilo, ciano, metilo, fluorometilo, difluorometilo,

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

1

un heteroarilo de 5 a 10 miembros, seleccionado del grupo que consiste de oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piridonilo y benzopirazolilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con R^3 ; y está opcionalmente sustituido en el carbono con uno a tres R^2 ;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₃₋₆, alquinilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆ de 4 a 6 miembros; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₃₋₆, alquinilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆ de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos cada uno con uno a tres sustituyentes seleccionados, de

modo independiente, de flúor, cloro, hidroxilo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi; o R^3 y R^2 tomados juntos pueden ser un alquileo C_{3-5} ;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde

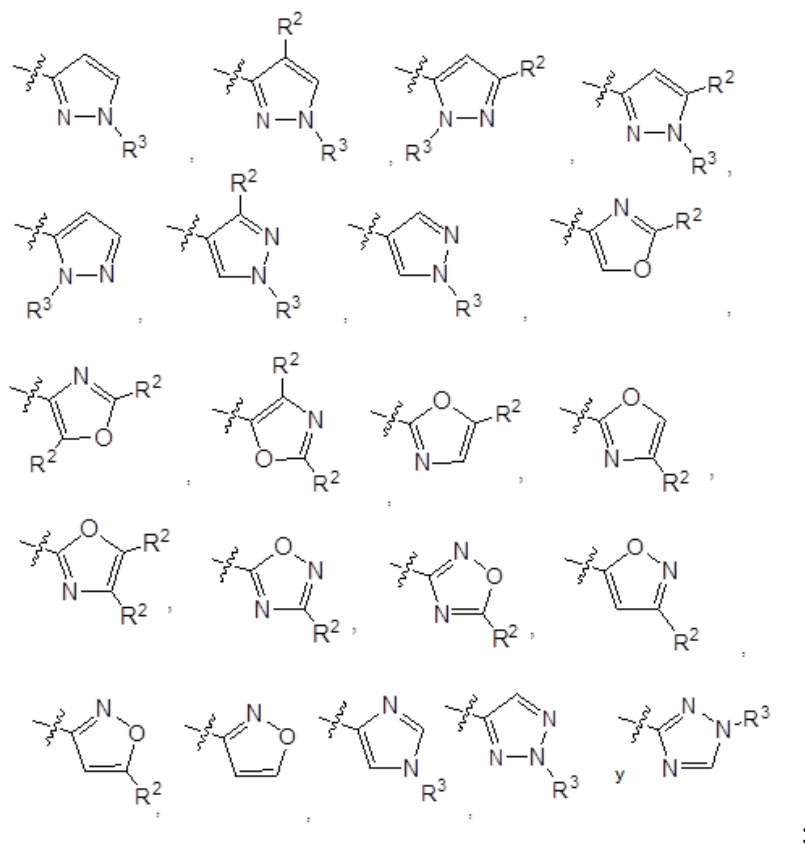
R^1 es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo y triazolilo; cada uno opcionalmente sustituido en el carbono con uno a dos R^2 ; y en donde dichos pirazolilo, imidazolilo y triazolilo están sustituidos en N con R^3 ;

R^2 en cada aparición está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro; y

R^3 es alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} , en donde dicho alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en



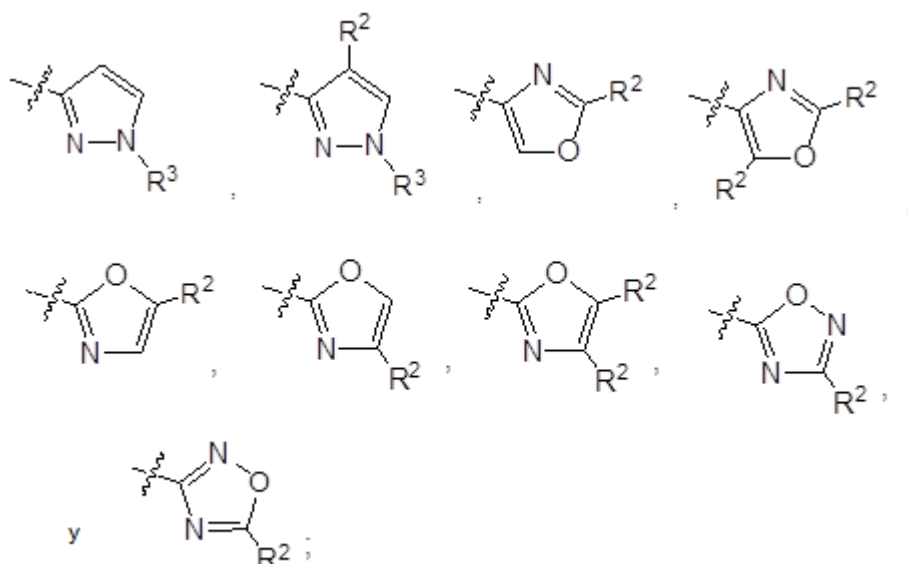
R^2 en cada aparición está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en cloro, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo y metoximetilo; y

R^3 es metilo, etilo, isopropilo, difluorometilo, ciclopropilo o ciclobutilo;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto

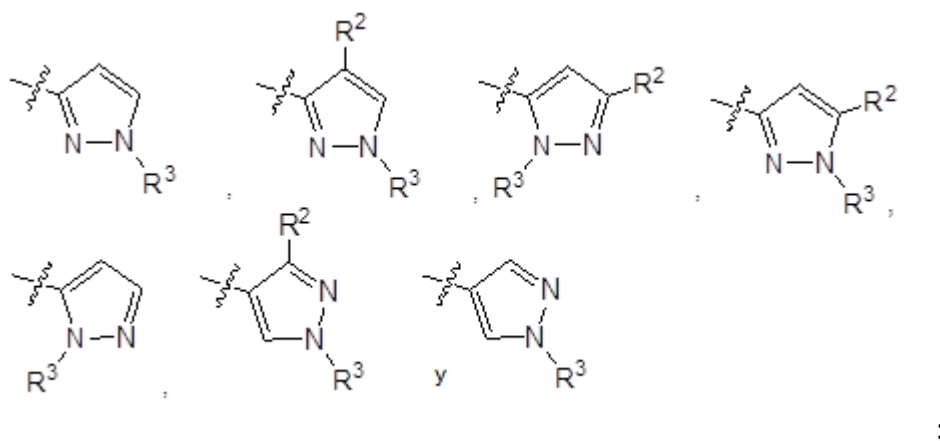
o tautómero.

5. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en



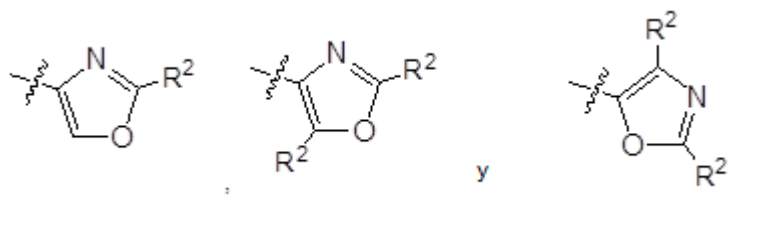
o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

6. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en



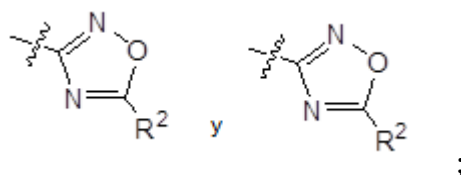
o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en



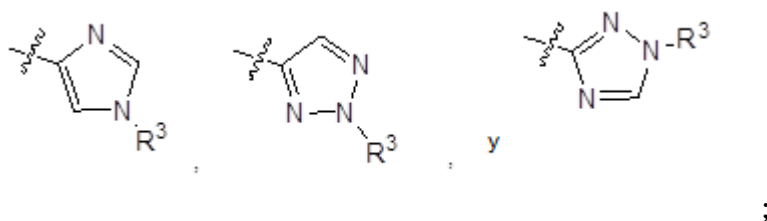
o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

8. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en



o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

9. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en



o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

10. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde

R^1 es un heteroarilo de 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, piridonilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo; cada uno opcionalmente sustituido en el carbono con uno a dos R^2 ; y en donde dicho piridonilo está sustituido en N con R^3 ;

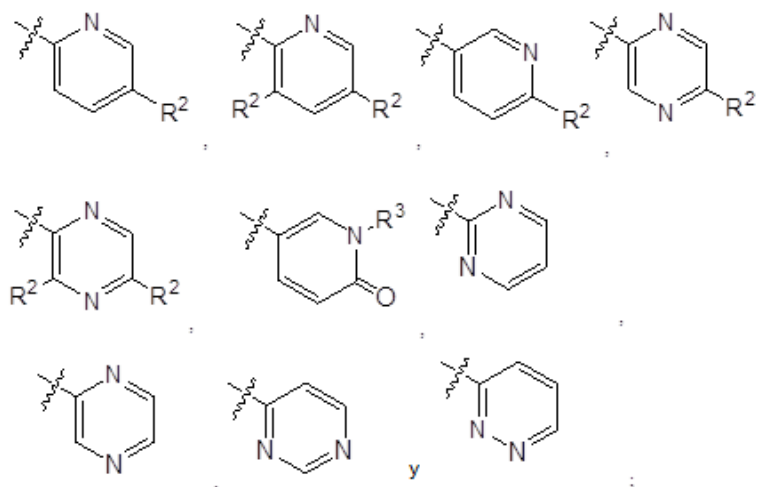
R^2 en cada aparición está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquilil C_{3-6} -oxi, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4 a 6 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquilil C_{3-6} -oxi, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoro o hidroxilo; y

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

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

11. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde

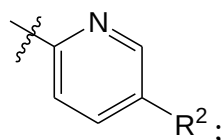
R^1 se selecciona del grupo que consiste en



R^2 en cada aparición está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, difluoroetoxi, metoxidifluoroetilo, difluoropropoxi, butiniloxi y ciclopropilo; y R^3 es metilo;

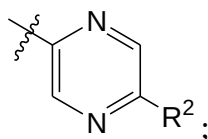
o uno de sus tautómeros o sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

12. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde R^1 es



o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

13. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde R^1 es



o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

14. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos R^2 , o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno a dos R^2 ;
o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

15. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2 seleccionado del grupo que consiste en:

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-

8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)piridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)pirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-cianopiridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-cloropiridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-fluoropiridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-metoxipirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(fluorometil)pirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(2,2-difluoroetoxi)pirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-fluoro-3-metilpiridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometil)pirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(trifluorometil)pirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3,5-difluoropiridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-metoxipiridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(trifluorometoxi)piridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(but-2-in-1-iloxi)pirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometil)piridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(fluorometoxi)piridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}pirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}piridazin-3-carboxamida;

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(1,1-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)-3-metilpiridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-metoxi-3-metilpirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-metoxi-3-metilpiridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}pirimidin-4-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-metilpirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}pirimidin-2-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-ciclopropilpirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-6-(difluorometoxi)piridin-3-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(ciclopropilmetoxi)pirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(ciclopropiloxi)pirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-{[(2*R*)-2-fluoropropil]oxi}pirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-{[(2*S*)-2-fluoropropil]oxi}pirazin-2-carboxamida; y

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(2,2-difluoropropoxi)pirazin-2-carboxamida;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

16. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2 seleccionado del grupo que consiste en:

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-4-cloro-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-ciclobutil-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-etil-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-5-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-2-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-etil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

17. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2 seleccionado del grupo que consiste en:

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(fluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(difluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-etil-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(propan-2-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; y

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-carboxamida;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

18. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2 seleccionado del grupo que consiste en:

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-ciclopropil-1,2-oxazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(metoximatil)-1,2-oxazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(2-metilpropil)-1,2-oxazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-metil-1,2-oxazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-metil-1,2-oxazol-5-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-etil-1,2-oxazol-5-carboxamida; y

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1,2-oxazol-3-carboxamida;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

19. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2 seleccionado del grupo que consiste en:

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-4-fluorobenzamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-4-(difluorometoxi)benzamida; y

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3,3-difluorociclobutancarboxamida;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

20. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2 seleccionado del grupo que consiste en:

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-ciclobutil-1*H*-imidazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(propan-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-1*H*-imidazol-4-carboxamida; y

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

21. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(metoximatil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(but-2-in-1-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}ciclobutancarboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(but-2-in-1-iloxi)piridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-4-(difluorometil)-1,3-oxazol-2-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(difluorometil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)pirimidin-2-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)-3-metilpirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-cloro-5-(difluorometoxi)piridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(1,1-difluoro-2-metoxietil)pirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(cianometoxi)piridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(fluorometil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(1,1-difluoro-2-metoxietil)piridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(1,1-difluoropropoxi)piridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}biciclo[1,1,1]pentan-1-carboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-cianociclopropanocarboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}ciclopropanocarboxamida;

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-cianociclobutancarboxamida; y

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-

8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metilciclobutancarboxamida;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

22. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, *N*-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-Amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)piridin-2-carboxamida; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

23. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, *N*-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-Amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)pirazin-2-carboxamida; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

24. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, *N*-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-Amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-cloropiridin-2-carboxamida; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

25. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, *N*-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-fluoropiridin-2-carboxamida; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

26. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, *N*-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)-3-metilpiridin-2-carboxamida; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

27. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, *N*-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)-3-metilpirazin-2-carboxamida; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

28. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, *N*-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-cloro-5-(difluorometoxi)piridin-2-carboxamida; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

29. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28 o uno de sus

tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero y un vehículo, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
