

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 315**

51 Int. Cl.:

**C07D 265/30** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61K 31/553** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2010 E 10737870 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2456763**

54 Título: **Derivados de oxazina y su uso como inhibidores de BACE para el tratamiento de trastornos neurológicos**

30 Prioridad:

**24.07.2009 US 228472 P**  
**06.11.2009 US 258911 P**  
**13.07.2010 US 363702 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.04.2015**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BADIGER, SANGAMESH;**  
**CHEBROLU, MURALI;**  
**FREDERIKSEN, MATHIAS;**  
**HOLZER, PHILIPP;**  
**HURTH, KONSTANZE;**  
**LUEOEND, RAINER MARTIN;**  
**MACHAUER, RAINER;**  
**MOEBITZ, HENRIK;**  
**NEUMANN, ULF;**  
**RAMOS, RITA;**  
**RUEEGER, HEINRICH;**  
**TINTELNOT-BLOMLEY, MARINA;**  
**VEENSTRA, SIEM JACOB;**  
**VOEGTLE, MARKUS y**  
**SCHAEFER, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 534 315 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de oxazina y su uso como inhibidores de BACE para el tratamiento de trastornos neurológicos

5 La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo devastador. Sus formas esporádicas afectan a una población de edad avanzada (un fuerte aumento de la incidencia a > 75 años), además, hay varias formas familiares con una aparición de la enfermedad en la cuarta o quinta década de la vida. Patológicamente, se caracteriza por la presencia de placas seniles extracelulares y ovillos neurofibrilares intracelulares en los cerebros de los pacientes. El constituyente principal de las placas seniles son péptidos amiloides de 4 kDa, pequeños. Ellos son generados por el procesamiento proteolítico de una proteína transmembrana grande, la proteína precursora de amiloide (APP). La escisión de APP por la beta-secretasa (BACE-1) libera el fragmento de APP-beta soluble, mientras que el terminal-C largo de 99-aminoácidos permanece anclado a la membrana. Este fragmento terminal-C, posteriormente es procesado proteolíticamente por la gamma-secretasa (un complejo multienzima de la membrana) para generar los péptidos amiloides de diversas longitudes, predominantemente aminoácidos de 40 y 42 de longitud (Hardy J, Selkoe DJ (2002) Science; 297 (5580):353-356).

15 Si, en condiciones patológicas, la generación de estos péptidos se produce a una tasa mayor, o si su eliminación del cerebro se altera, el aumento de concentraciones del péptido amiloide del cerebro conduce a la formación de oligómeros, fibrillas y eventualmente placas (Farris W, et al (2007) Am.J. Pathol.; 171 (1):241-251). Se ha demostrado, que la deposición de péptidos amiloides y placas en el cerebro es el primer evento medible en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, y que es el desencadenante de la pérdida de sinapsis, los contactos sinápticos, y las neuronas (Grimmer T, et al (2009) Neurobiology of Aging; 30 (12):1902-1909). La atrofia cerebral causada por la pérdida masiva de neuronas es seguida por alteraciones en la cognición, la memoria, la orientación y la capacidad de realizar las tareas de la vida diaria, i.e., la demencia clínicamente manifiesta (Okello A, et al (2009) Neurology; 73 (10):754-760).

25 BACE-1, también conocida como Asp2 o Memapsina 2, es una proteasa aspártica transmembrana altamente expresada en las neuronas. Se co-localiza con su sustrato de APP en compartimentos endocíticos y de Golgi (Willem M, Lammich S, Haass C (2009) Semin.Cell Dev.Biol; 20 (2):175-182). Estudios de knock-out en ratones han demostrado la ausencia de formación de péptidos amiloides, mientras que los animales están sanos y fértiles (Ohno M, et al (2007) Neurobiol.Dis.; 26 (1):134-145). La ablación genética de BACE-1 en ratones que sobreexpresan APP ha demostrado ausencia de la formación de placa, y el reverso de déficits cognitivos (Ohno M, et al (2004) Neuron; 41 (1):27-33). Los niveles BACE-1 son elevados en los cerebros de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer esporádica (Hampel H, Shen Y (2009) Scand. J. Clin. Lab. Invest.; 69 (1):8-12).

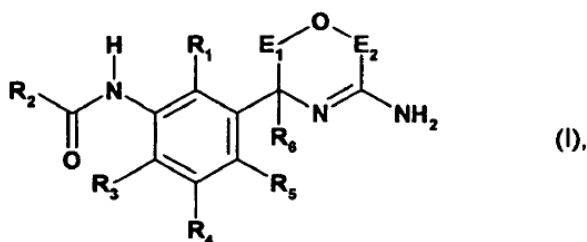
En conjunto, estos hallazgos sugieren que la inhibición de BACE-1, puede ser una estrategia terapéutica favorable para la enfermedad de Alzheimer.

35 El documento WO 2008/133273 describe composiciones farmacéuticas que reducen la producción de la proteína beta amiloide y que son útiles como un agente para tratar la enfermedad inducida por la producción, secreción y/o deposición de proteína beta amiloide, especialmente la enfermedad de Alzheimer.

El documento EP 1 942 105 describe un compuesto que reduce la producción de la proteína beta amiloide y que es útil como un agente para tratar la enfermedad inducida por la producción, secreción y/o deposición de la proteína beta amiloide.

40 La presente invención se refiere a derivados de oxazina novedosos que tienen actividad inhibidora de BACE, a su preparación, a su uso médico y a los medicamentos que los comprenden.

Más particularmente, en un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



en donde

R<sub>1</sub> es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquenilo (C<sub>2-8</sub>), o alquinilo (C<sub>2-8</sub>);

- 5 R<sub>2</sub> es un grupo arilo, heteroarilo o no aromático heterociclilo G<sub>1</sub>, grupo G<sub>1</sub> que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo, que consiste en ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquenilo (C<sub>2-8</sub>), alquinilo (C<sub>2-8</sub>) y un grupo cicloalquilo (C<sub>3-8</sub>), arilo, heteroarilo o no aromático, heterociclilo G<sub>2</sub>, grupo G<sub>2</sub> que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo, que consiste en ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquenilo (C<sub>2-8</sub>) y alquinilo (C<sub>2-8</sub>);

- 15 R<sub>3</sub> es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquenilo (C<sub>2-8</sub>), o alquinilo (C<sub>2-8</sub>);

si

- 20 R<sub>4</sub> es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquenilo (C<sub>2-8</sub>), o alquinilo (C<sub>2-8</sub>); y

- 25 R<sub>5</sub> es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquenilo (C<sub>2-8</sub>), o alquinilo (C<sub>2-8</sub>);

o

- 30 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, tomados juntos, son -C(H)=C(H)-C(H)=C(H)- o un grupo alquileo (C<sub>1-8</sub>), en el grupo alquileo (C<sub>1-8</sub>) que 1 o 2 miembros del anillo -CH<sub>2</sub>- opcionalmente se reemplazan con miembros del hetero anillo independientemente seleccionados del grupo, que consiste en -N(H)-, -N[alquilo (C<sub>1-8</sub>)]-, -O-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)<sub>2</sub>-;

- 35 R<sub>6</sub> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), hidroxilo-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), mercapto-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), amino-alquilo (C<sub>1-8</sub>), N-alquilo (C<sub>1-8</sub>)-amino-alquilo (C<sub>1-8</sub>), N,N-di-[alquilo (C<sub>1-8</sub>)]amino-alquilo (C<sub>1-8</sub>) con dos fracciones alquilo (C<sub>1-8</sub>) idénticas o diferentes en la fracción N,N-di-[alquilo (C<sub>1-8</sub>)]amino, alquenilo (C<sub>2-8</sub>), o alquinilo (C<sub>2-8</sub>);

E<sub>1</sub> es -C(R<sub>7</sub>)(R<sub>8</sub>)- o -C(R<sub>7</sub>)(R<sub>8</sub>)-C(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)-;

E<sub>2</sub> es -C(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)- o -C(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)-C(R<sub>13</sub>)(R<sub>14</sub>)-;

si

- 40 cada uno de R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se selecciona independientemente del grupo, que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>) y alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>);

o

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, tomados juntos, son oxo o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

si

- 45 cada uno de R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> se selecciona independientemente del grupo, que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>) y alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>);

o

R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> tomados juntos, son oxo o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

si

cada uno de R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se selecciona independientemente del grupo, que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, halógeno (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>) y alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>);

5 o

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, tomados juntos, son oxo o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; y

si

cada uno de R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> se selecciona independientemente del grupo, que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>) y alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>);

10 o

R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub>, tomados juntos, son oxo o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

en forma libre o en forma de sal.

Halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Un grupo halogenado o fracción, tal como halogenoalquilo, puede ser mono-, poli- o per-halogenada.

15 Un grupo arilo, anillo o fracción es un naftilo o, preferiblemente, un grupo fenilo, anillo o fracción.

Un grupo heteroarilo, anillo o fracción es una estructura de 5 o 6 miembros aromática monocíclica, en la estructura que 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo son miembros del heteroanillo seleccionados independientemente entre el grupo, que consiste en un miembro de anillo de nitrógeno, un miembro de anillo de oxígeno y un miembro de anillo de azufre, tales como furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo o piridilo.

20 Un grupo heterociclilo no aromático, anillo o fracción es una estructura cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros no aromática, en la estructura cíclica que 1, 2 o 3 miembros del anillo son miembros del heteroanillo seleccionados independientemente del grupo, que consiste en un miembro de anillo de nitrógeno, un miembro de anillo de oxígeno y un miembro de anillo de azufre, tales como azetidino, oxetano, pirrolino, pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, piperidilo, piperazino, tetrahidropirano, morfolino o perhidroazepino.

25 Cualquier grupo o fracción que contiene carbono no-cíclico con más de 1 átomo de carbono es de cadena lineal o ramificada.

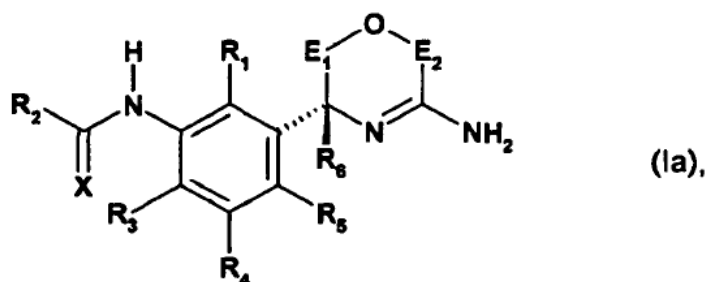
A menos que se defina lo contrario, grupos, fracciones o moléculas que contienen carbono, contienen de 1 a 8, 1 a 6, 1 a 4 o 1 o 2 átomos de carbono.

30 Los términos "alcoxi", "alquenoxi" y "alquinox" indican respectivamente grupos alquilo, alqueno y alquino, cuando se unen por el oxígeno.

A causa de uno o más de un átomo de carbono asimétrico, que puede estar presente en un compuesto de la fórmula I, un compuesto correspondiente de la fórmula I, puede existir en forma ópticamente activa pura o en forma de una mezcla de isómeros ópticos, por ejemplo en forma de una mezcla racémica. Todos estos isómeros ópticos puros y todas sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, son parte de la presente invención.

35

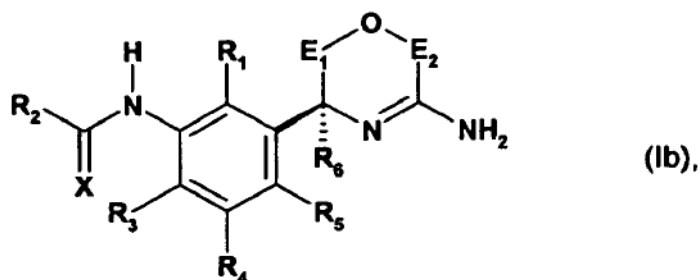
En una modalidad, la invención se refiere por lo tanto a un compuesto de la fórmula



en donde

X, E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son como se definen en este documento anteriormente, en relación con la fórmula I, en forma libre o en forma de sal.

5 En una modalidad, la invención se refiere, por lo tanto a un compuesto de la fórmula



en donde

X, E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son como se definen en este documento anteriormente, en relación con la fórmula I, en forma libre o en forma de sal.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza en este documento, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1: 1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando proceda. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares el uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S Cahn- Ingold- Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral puede estar especificada por cualquiera R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden ser designados (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levógira) que rotan la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos en este documento contienen uno o más centros asimétricos o ejes y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) - o (S) -. La presente invención se entiende que incluye todos estos isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas de intermedios. Los isómeros ópticamente activos (R)- y (S)- se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans-.

15

20

25

30

Un compuesto de la fórmula I pueden existir en forma tautomérica. Todos estos tautómeros son parte de la presente invención.

Un compuesto de la fórmula I puede existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo un compuesto básico en forma de sal de adición de ácido o un compuesto ácido en forma de una sal con una base. Todos de tales compuestos y sales libres son parte de la presente invención.

5 En una modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, la o Ib como se define en este documento, en forma libre. En otra modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, la o Ib como se define en este documento, en forma de sal. En una modalidad adicional, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, la o Ib como se define en este documento, en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En aún una modalidad adicional, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, la o Ib como se define en este documento, en forma de sal de clorhidrato. En aún una modalidad adicional, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma libre. En aún una modalidad adicional, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En aún una modalidad adicional, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal clorhidrato.

15 Tal como se utiliza en este documento, los términos "sal" o "sales" se refiere a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. En particular, las "sales" incluyen "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la eficacia y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que normalmente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácido se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, cloruro, canfor-sulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Los ácidos inorgánicos de los cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico y ácido sulfosalicílico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las que pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas modalidades, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; en particular las sales apropiadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y de magnesio.

35 Las bases orgánicas de las que pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, amins primaria, secundaria, y terciaria, amins sustituidas incluyendo amins sustituidas de origen natural, amins cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas. Ciertas amins orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto original, una fracción básica o ácida, por métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como Na, Ca, Mg, K o hidróxido, carbonato, bicarbonato o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo por lo general en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo es deseable, cuando sea posible. Las listas de sales apropiadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, y Use" by Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

50 Cuando tanto un grupo básico como un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente invención pueden también formar sales internas, por ejemplo, moléculas de ion híbrido.

55 Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que es modificado químicamente a través de la acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de esta invención después de la administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y técnicas implicadas en la elaboración y el uso de profármacos son bien conocidas por los expertos en la técnica. Los profármacos pueden dividirse conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecusores y profármacos de los portadores. Véase The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Generalmente, los profármacos bioprecusores son compuestos, que son inactivos o que tienen una baja actividad en comparación con

el compuesto del fármaco activo correspondiente, que contienen uno o más grupos protectores y se convierten en una forma activa por el metabolismo o solvólisis. Tanto la forma de fármaco activo como cualquiera de los productos metabólicos liberados deben tener toxicidad aceptablemente baja.

5 Los profármacos portadores son compuestos de fármacos que contienen una fracción de transporte, *por ejemplo*, que mejoran la absorción y/o administración localizada a un(os) sitio(s) de acción. De forma deseable para dicho profármaco del portador, el enlace entre la fracción del fármaco y la fracción de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto farmacéutico, y cualquier fracción de transporte liberado es aceptablemente no tóxico. Para profármacos donde la fracción de transporte se destina a mejorar la absorción, por lo general la liberación de la fracción de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una fracción  
10 que proporcione una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras fracciones, tales como ciclodextrinas. Los profármacos de portador, por ejemplo, pueden ser utilizados para mejorar una o más de las siguientes propiedades: aumentar la lipofilia, aumento de la duración de los efectos farmacológicos, el aumento de especificidad de sitio, disminución de la toxicidad y las reacciones adversas, y/o mejora en la formulación del fármaco (por ejemplo, la estabilidad, solubilidad en agua, la supresión de una propiedad organoléptica o físico-química indeseable). Por ejemplo, la lipofilia se puede aumentar por esterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene al menos una fracción lipófila), o (b) grupos de ácido carboxílico con alcoholes lipófilos (por ejemplo, un alcohol que tiene al menos una fracción lipófila, por ejemplo, alcoholes alifáticos).

20 Los profármacos ejemplares son, *por ejemplo*, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados S-acilo de tioles y los derivados O-acilo de alcoholes o fenoles, en donde acilo tiene un significado como se define en este documento. Los profármacos apropiados son a menudo derivados de éster farmacéuticamente aceptables convertibles por solvólisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico original, *por ejemplo*, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono- o di-sustituidos, tal como ésteres  $\omega$ -(amino, mono- o di-alquilamino inferior, carboxi, alcocarbonilo inferior)-alquilo inferior, los ésteres  
25 de  $\alpha$ - (alcanoiloxi inferior, alcocarbonilo inferior o di-alquilaminocarbonilo inferior)-alquilo inferior, tal como el éster de pivaloiloximetilo y similares, utilizados convencionalmente en la técnica. Además, las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo que se escinden por esterazas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Por otra parte, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. EP 039.051 (Sloan and Little) revela los profármacos de ácido hidroxámico de base de Mannich, su preparación y uso.

35 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos, o incluir otros solventes usados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención puede inherentemente o por diseño formar solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo el agua); por lo tanto, se pretende que la invención incluya ambas formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas de solvente. Tales moléculas de solvente son los utilizados comúnmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por  
40 ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de solvente es agua.

45 Los compuestos de la presente invención, incluyendo las sales, hidratos y solvatos de los mismos, podrán inherentemente o por diseño formar polimorfos. En una modalidad, la invención se refiere, por lo tanto a un compuesto de la fórmula I, la o Ib como se define en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma cristalina.

La presente invención incluye todos los compuestos marcados con isótopos farmacéuticamente aceptables de la fórmula I, en donde uno o más de un átomo es/son sustituidos por uno o más de un átomo que tiene el mismo número atómico como, pero una masa atómica diferente de, el(los) encontrados generalmente en la naturaleza. Ejemplos de tales isótopos son los de carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , cloro, tales como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tales como  $^{18}\text{F}$ , bromo, tales como  $^{76}\text{Br}$ , hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ , yodo, tales como  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  o  $^{131}\text{I}$  de nitrógeno, tales como  $^{13}\text{N}$  o  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  o  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tales como  $^{32}\text{P}$ , o azufre, tales como  $^{35}\text{S}$ . Un compuesto marcado isotópicamente de la fórmula I se puede preparar mediante un proceso análogo a los descritos en los Ejemplos o por una técnica convencional conocida por los expertos en la técnica usando un material inicial o reactivo apropiado marcado isotópicamente. La incorporación de un isótopo más pesado, tales como  $^2\text{H}$ (D), puede proporcionar una mayor estabilidad metabólica a un compuesto de la fórmula I, que puede resultar en, por ejemplo, el aumento de la vida media *in vivo* del compuesto o en la reducción de los requisitos de dosificación. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la fórmula I, por ejemplo los que incorporan un isótopo radiactivo, tales como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , se pueden usar en estudios de fármacos o distribución sustrato de tejido. Los compuestos de la fórmula I con un isótopo emisor de positrones, tal como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  o  $^{13}\text{N}$ , pueden ser útiles en la tomografía por emisión de

positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT) estudios, por ejemplo para examinar ocupaciones del receptor-sustrato.

Los solventes farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona, d<sub>6</sub>-DMSO.

- 5 Los compuestos de la invención, i.e., los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno puede ser capaz de formar co-cristales con formadores de co-cristal apropiados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) por procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Tales procedimientos incluyen la molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o poner en contacto los compuestos de fórmula (I) en solución con los formadores de co-cristal bajo  
10 condiciones de cristalización y aislar los co-cristales formados de ese modo. Los formadores de co-cristal apropiados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto la invención provee además co-cristales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

En ciertas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, la, Ib, Ic o Id en forma libre o en forma de sal, en las que:

- 15 (1) R<sub>1</sub> es hidrógeno; ciano; halógeno; alquilo (C<sub>1-8</sub>); halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>); alcoxi (C<sub>1-8</sub>); halógeno-alcoxi (C<sub>1-8</sub>); alquiltio (C<sub>1-8</sub>); halógeno-alquiltio (C<sub>1-8</sub>); alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>); alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>); alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>); alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>); alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>); alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>); alqueno (C<sub>2-8</sub>); o alquino (C<sub>2-8</sub>);

(2) R<sub>1</sub> es hidrógeno;

- 20 (33) R<sub>3</sub> es hidrógeno; ciano; halógeno; alquilo (C<sub>1-8</sub>); halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>); alcoxi (C<sub>1-8</sub>); halógeno-alcoxi (C<sub>1-8</sub>); alquiltio (C<sub>1-8</sub>); halógeno-alquiltio (C<sub>1-8</sub>); alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>); alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>); alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>); alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>); alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>); alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>); alqueno (C<sub>2-8</sub>); o alquino (C<sub>2-8</sub>);

(34) R<sub>3</sub> es hidrógeno;

- 25 (35) si

R<sub>4</sub> es hidrógeno; ciano; halógeno; alquilo (C<sub>1-8</sub>); halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>); alcoxi (C<sub>1-8</sub>); halógeno-alcoxi (C<sub>1-8</sub>); alquiltio (C<sub>1-8</sub>); halógeno-alquiltio (C<sub>1-8</sub>); alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>); alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>); alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>); alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>); alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>); alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>); alqueno (C<sub>2-8</sub>); o alquino (C<sub>2-8</sub>);

- 30 y

R<sub>5</sub> es hidrógeno; ciano; halógeno; alquilo (C<sub>1-8</sub>); halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>); alcoxi (C<sub>1-8</sub>); halógeno-alcoxi (C<sub>1-8</sub>); alquiltio (C<sub>1-8</sub>); halógeno-alquiltio (C<sub>1-8</sub>); alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>); alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>); alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>); alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>); alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>); alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>); alqueno (C<sub>2-8</sub>); o alquino (C<sub>2-8</sub>);

- 35 o

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, tomados juntos, son -C(H)=C(H)-C(H)=C(H)- o un grupo alqueno (C<sub>1-8</sub>), en el grupo alqueno (C<sub>1-8</sub>) que 1 o 2 miembros del anillo -CH<sub>2</sub>- opcionalmente se reemplazan con miembros del hetero anillo independientemente seleccionados del grupo, que consiste en -N(H)-, -N[alquilo (C<sub>1-8</sub>)]-, -O-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)<sub>2</sub>-;

(36) R<sub>4</sub> es hidrógeno; o halógeno; y

- 40 R<sub>5</sub> es hidrógeno; o halógeno;

(37) R<sub>4</sub> es hidrógeno; y

R<sub>5</sub> es halógeno;

(38) R<sub>4</sub> es halógeno; y

R<sub>5</sub> es hidrógeno;



**(39)** cada uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es hidrógeno;

**(40)** R<sub>4</sub> es hidrógeno; y

R<sub>5</sub> es fluoro o cloro;

5 **(41)** R<sub>6</sub> es hidrógeno; alquilo (C<sub>1-8</sub>); halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>); hidroxialquilo (C<sub>1-8</sub>); alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>); mercaptoalquilo (C<sub>1-8</sub>); alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>); aminoalquilo (C<sub>1-8</sub>); N-alquilo (C<sub>1-8</sub>)-aminoalquilo (C<sub>1-8</sub>); N,N-di-[alquilo (C<sub>1-8</sub>)]aminoalquilo (C<sub>1-8</sub>) con dos fracciones alquilo (C<sub>1-8</sub>) idénticas o diferentes en la fracción N,N-di-[alquilo (C<sub>1-8</sub>)]amino; alqueno (C<sub>2-8</sub>); o alquino (C<sub>2-8</sub>);

**(42)** R<sub>6</sub> es alquilo (C<sub>1-8</sub>); o halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>);

**(43)** R<sub>8</sub> es alquilo (C<sub>1-3</sub>); o halógeno-alquilo (C<sub>1-3</sub>);

10 **(44)** R<sub>6</sub> es alquilo (C<sub>1-8</sub>); o alquilo (C<sub>1-8</sub>) sustituido con flúor;

**(45)** R<sub>6</sub> es alquilo (C<sub>1-3</sub>); o alquilo (C<sub>1-3</sub>) sustituido con flúor;

**(46)** R<sub>6</sub> es metil, fluorometilo o di-fluorometilo;

**(47)** R<sub>6</sub> es di-fluorometilo;

**(48)** E<sub>1</sub> es -C(R<sub>7</sub>)(R<sub>8</sub>)-; o -C(R<sub>7</sub>)(R<sub>8</sub>)-C(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)-;

15 **(49)** E<sub>1</sub> es -C(R<sub>7</sub>)(R<sub>8</sub>)-;

**(50)** E<sub>2</sub> es -C(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)-; o -C(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)-C(R<sub>13</sub>)(R<sub>14</sub>)-;

**(5)** E<sub>2</sub> es -C(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)-;

**(52)** si

20 cada uno de R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente del grupo, que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>) y alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>);

o

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, tomados juntos, son oxo o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

**(53)** cada uno de R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro;

**(54)** cada uno de R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> es hidrógeno;

25 **(55)** si

cada uno de R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> se selecciona independientemente del grupo, que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>) y alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>); o

R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub>, tomados juntos, son oxo o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

**(56)** cada uno de R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> es hidrógeno;

30 **(57)** si

cada uno de R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se selecciona independientemente del grupo, que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>) y alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>);

o

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, tomados juntos, son oxo o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

**(58)** cada uno de R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se selecciona independientemente del grupo, que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>) y halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>);

**(59)** cada uno de R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se selecciona independientemente del grupo, que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>) y halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>);

5 **(60)** R<sub>11</sub> es alquilo (C<sub>1-8</sub>), y R<sub>12</sub> es halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>);

**(61)** cada uno de R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se selecciona independientemente del grupo, que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1-3</sub>) y halógeno-alquilo (C<sub>1-3</sub>);

**(62)** cada uno de R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se selecciona independientemente del grupo, que consiste en hidrógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo;

10 **(63)** cada uno de R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se selecciona independientemente del grupo, que consiste en hidrógeno, metilo y trifluorometilo;

**(64)** cada uno de R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> es hidrógeno;

**(65)** si

15 cada uno de R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> se selecciona independientemente del grupo, que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>) y alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>);

o

R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub>, tomados juntos, son oxo o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

20 El experto entenderá que las modalidades **(1) a (65)** se pueden utilizar independiente, colectivamente o en cualquier combinación o sub-combinación para el límite del alcance de la invención como se describe anteriormente en relación con los compuestos de la fórmula I, la o Ib.

25 En modalidades particulares, la invención se refiere a uno o más de uno, por ejemplo todos, de los compuestos de la fórmula I mencionados en lo sucesivo en los Ejemplos, en forma libre o en forma de sal. En una modalidad, la invención se refiere a uno de los compuestos de la fórmula I mencionados en lo sucesivo en los Ejemplos, en forma libre. En otra modalidad, la invención se refiere a uno de los compuestos de la fórmula I mencionados en lo sucesivo en los Ejemplos, en forma de sal. En una modalidad adicional, la invención se refiere a uno de los compuestos de la fórmula I mencionados en lo sucesivo en los Ejemplos, en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En aún una modalidad adicional, la invención se refiere a uno de los compuestos de la fórmula I mencionado en lo sucesivo en los Ejemplos, en forma de sal de clorhidrato.

30 En otra modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la invención, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, que se selecciona de:

[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico;

[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;

[3-(5-Amino-3-metil-3,6-di-hidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;

[3-(5-Amino-3-metil-3,6-di-hidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;

35 [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico;

[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;

[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico;

[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-fluoro-piridina-2-carboxílico;

[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico;

- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-hidroxi-piridazina-3-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- 5 [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-((3-trifluorometil-pirazol-1-il)-pirazina-2-carboxílico);
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-((3-metil-pirazol-1-il)-pirazina-2-carboxílico);
- 10 [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-hidroxi-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-bromo-furan-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- 15 [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-furan-3-carboxílico;
- N-[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-4-bromo-benzamida;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-piridina-2-carboxílico;
- N-[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-nicotinamida;
- 20 [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-cloro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 25 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- 30 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- (3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil)-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;

## ES 2 534 315 T3

- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 5 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- 10 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- 15 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- 20 [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- 25 [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico;
- 30 [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- 35 [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;

## ES 2 534 315 T3

- [3-(5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3,6-di-metil-6-trifluorometil-3,6-di-hidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 5 [3-(5-Amino-3,6-di-metil-6-trifluoro-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3,6-di-metil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-pirimidina-2-carboxílico;
- 10 [3-(5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluoro-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico;
- 15 [3-(5-Amino-3-difluorometil-6-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido ciano-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-6-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido ciano-piridina-2-carboxílico;
- 20 [3-(5-Amino-3-difluorometil-6-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-6-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- 25 [3-(5-Amino-3-difluorometil-6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [5-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 30 [5-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- [5-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- [5-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico;
- 35 [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- 40 [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;

## ES 2 534 315 T3

- [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- 5 [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-4,6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico;
- 10 [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Amino-5-difluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 15 [3-(3-Amino-5-difluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Amino-5-trifluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- 20 [3-(3-Amino-5-trifluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida;
- [3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-bromo-furan-2-carboxílico;
- 25 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-hidroxi-piridazina-3-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-etiloxazol-4-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico;
- 30 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-((2-metoxi-etoxi)-piridina-2-carboxílico;
- 35 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-difluorometil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico;
- 40 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-difluoro-piridina-2-carboxílico;

## ES 2 534 315 T3

- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-4,6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-4,6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico;
- 5 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-cloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 10 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-etoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-pirimidina-2-carboxílico;
- 15 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2,2-difluoro-etoxi)-pirazina-2-carboxílico;
- 20 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 4-bromo-furan-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico;
- 25 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 2-etiloxazol-4-carboxílico;
- 30 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-difluorometil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 6-hidroxi-piridazina-3-carboxílico;
- 35 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2-fluoro-etoxi)-pirazina-2-carboxílico;
- 40 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;

- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-fluorometoxi-piridina-2-carboxílico;
- 5 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-fluoro-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico;
- 10 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-hidroxi-pirazina-2-carboxílico;
- 15 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-4,6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- 20 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- [3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- 25 [3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- 30 Tert-butil éster del ácido (5-difluorometil-5-{5-[(5-etil-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico;
- 35 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-etil-1H-imidazol-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico;
- 40 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-isopropoxi-pirazina-2-carboxílico;



- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]- amida del ácido 5-etoxi-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1,5-dimetil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico;
- 5 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-3-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometoxi-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- 10 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluorometoxi-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2-metoxi-etoxi)-3-metil-pirazina-2-carboxílico);
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxílico;
- 15 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2-metoxi-etoxi)-piridina-2-carboxílico);
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-fluoro-5-(2-metoxi-etoxi)-piridina-2-carboxílico;
- 20 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-metoximetil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-fluorometoxi-piridina-2-carboxílico; y
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-difluorometoxi-piridina-2-carboxílico.
- 25 En otra modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la invención, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, que se selecciona de:
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 30 [3-((S)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-fluoro-piridina-2-carboxílico;
- 35 [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-hidroxi-piridazina-3-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;

- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-((3-trifluorometil-pirazol-1-il)-pirazina-2-carboxílico);
- 5 [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-((3-metil-pirazol-1-il)-pirazina-2-carboxílico);
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-hidroxi-pirazina-2-carboxílico;
- 10 [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-bromo-furan-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-furan-3-carboxílico;
- N-[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-4-bromo-benzamida;
- 15 [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-piridina-2-carboxílico;
- N-[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-nicotinamida;
- [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 20 [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-cloro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- 25 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- 30 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;

- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- 5 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- 10 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- 15 [3-(5-Amino-3-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 20 [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromofenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromofenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- 25 [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico;
- 30 [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- 35 [3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-piridina-2-carboxílico;

## ES 2 534 315 T3

- [3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-di-metil-6-trifluorometil-3,6-di-hidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-di-metil-6-trifluoro-metil-3,6-di-hidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- 5 [3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-di-metil-6-trifluorometil-3,6-di-hidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-pirimidina-2-carboxílico;
- [3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico;
- 10 [3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluoro-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- [3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico);
- [3-((3R,6R)-5-Amino-3-difluorometil-6-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido ciano-piridina-2-carboxílico;
- 15 [3-((3R,6S)-5-Amino-3-difluorometil-6-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido ciano-piridina-2-carboxílico;
- [3-((3R,6R)-5-Amino-3-difluorometil-6-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 20 [3-((3S,6R)-5-Amino-3-difluorometil-6-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 25 [5-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [5-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- 30 [5-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- [5-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- 35 [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico;
- 40 [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;

## ES 2 534 315 T3

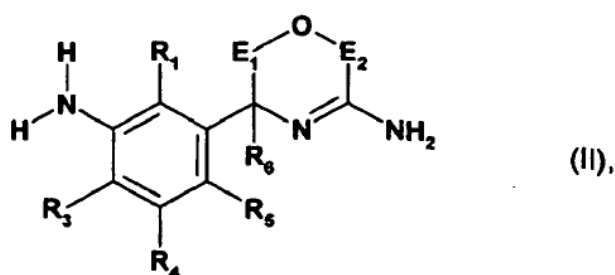
- [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- 5 [3-((R)-5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-4,6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico;
- 10 [3-((R)-5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-((S)-3-Amino-5-difluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 15 [3-((S)-3-Amino-5-difluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Amino-5-trifluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- 20 [3-(3-Amino-5-trifluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida;
- [3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-bromo-furan-2-carboxílico;
- 25 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-hidroxi-piridazina-3-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-etiloxazol-4-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico;
- 30 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-((2-metoxi-etoxi)-piridina-2-carboxílico;
- 35 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-difluorometil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico;
- 40 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 3,5-difluoro-piridina-2-carboxílico;

- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-4,6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-4,6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico;
- 5 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-cloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 10 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-etoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-pirimidina-2-carboxílico;
- 15 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2,2-difluoro-etoxi)-pirazina-2-carboxílico;
- 20 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 4-bromo-furan-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico;
- 25 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- 30 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 2-etiloxazol-4-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometil-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico;
- 35 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 6-hidroxi-piridazina-3-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico;
- 40 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2-Fluoro-etoxi)-pirazina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;

- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluorometoxi-piridina-2-carboxílico;
- 5 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-fluoro-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico;
- 10 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-hidroxi-pirazina-2-carboxílico;
- 15 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-metoxi-pirazina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-4,6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico;
- 20 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-metil-1 H-pirazol-3-carboxílico;
- 25 [3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Amino-6,6 difluoro-5-metil-2,5,6,7 tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-yi)-4 fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- 30 [3-(3-Amino-6,6-difluoro-5 metil-2,5,6,7-tetrahidro[1,4]oxazepin-5-il)-4 fluorofenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- Tert-butil éster del ácido ((R)-5-difluorometil-5-{5-[(5-etil-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)- carbámico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- 35 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 1-etil-1 H-imidazol-2-carboxílico;
- 40 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-isopropoxi-pirazina-2-carboxílico;

- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-etoxi-pirazina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1,5-dimetil-1H-[1,2,3]tiazol-4-carboxílico;
- 5 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-3-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometoxi-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- 10 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluorometoxi-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2-metoxi-etoxi)-3-metil-pirazina-2-carboxílico);
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxílico;
- 15 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2-metoxi-etoxi)-piridina-2-carboxílico);
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-fluoro-5-(2-metoxi-etoxi)-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-metoximetil-piridina-2-carboxílico;
- 20 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-fluorometoxi-piridina-2-carboxílico; y
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-difluorometoxi-piridina-2-carboxílico.
- 25 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal, que comprende

a) la reacción de un compuesto de la fórmula



- 30 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, E<sub>1</sub> y E<sub>2</sub> son como se definen para la fórmula I, en forma libre o en forma de sal, con un compuesto de la fórmula



en donde R<sub>2</sub> es como se define para la fórmula I y L es un grupo saliente, en forma libre o en forma de sal,



- b) la reducción opcional, oxidación u otra funcionalización del compuesto resultante,
- c) la escisión de cualquier grupo(s) protector(es) opcionalmente presente(s) y
- d) la recuperación del compuesto así obtenible de la fórmula I en forma libre o en forma de sal.

5 Las reacciones se pueden efectuar de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

El tratamiento final de las mezclas de reacción y la purificación de los compuestos que se obtienen de esta manera se pueden llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos.

Las sales se pueden preparar a partir de compuestos libres de manera conocida, y viceversa.

10 Los compuestos de la fórmula I, se pueden preparar también por otros procesos convencionales, procesos que son aspectos adicionales de la invención, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

Se conocen los materiales iniciales de las fórmulas II y III, se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales a partir de compuestos conocidos, se pueden preparar a partir de los compuestos conocidos como se describe en los Ejemplos o se pueden preparar usando procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos.

15 Los compuestos de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en lo sucesivo, se hace referencia a menudo como "agentes de la invención", muestran propiedades farmacológicas valiosas, cuando se ensaya *in vitro* o *in vivo*, y son, por lo tanto, útiles en medicamentos.

20 Por ejemplo, los agentes de la invención son inhibidores de proteasas aspárticas y se pueden utilizar para el tratamiento o prevención de una condición, enfermedad o trastorno que involucra el procesamiento por tales enzimas. En particular, los agentes de la invención inhiben la beta-secretasa y, por lo tanto, la generación de beta-amiloide y la posterior agregación en oligómeros y fibrillas.

Las propiedades inhibitoras de un agente de la invención hacia las proteasas pueden ser evaluadas en ensayos como se describe en lo sucesivo.

#### Ensayo 1: Inhibición de BACE-1 humana

25 La BACE-1 recombinante (dominio extracelular, expresado en baculovirus y se purificó utilizando métodos estándar) a concentraciones de 0.1 a 10 nM se incubó con el compuesto de ensayo a diversas concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en 10 a 100 mM de solución reguladora de acetato, pH 4.5, que contiene 0.1% de CHAPS. El sustrato peptídico de templado de fluorescencia sintético, derivado de la secuencia de APP y que contiene un par fluoróforo-extintor apropiado, se adiciona a una concentración final de 1 a 5  $\mu$ M, y el incremento en fluorescencia se registra a una longitud de onda de excitación/emisión apropiada en un espectro-fluorímetro de microplaca durante 5 a 30 minutos en intervalos de 1 minuto. Los valores de IC<sub>50</sub> se calculan a partir del porcentaje de inhibición de actividad BACE-1 como una función de la concentración del compuesto de ensayo.

#### Ensayo 2: Inhibición de BACE-2 humana

35 La BACE-2 recombinante (dominio extracelular, expresado en baculovirus y purificado utilizando métodos estándar) en concentraciones de 0.1 a 10 nM se incubó con el compuesto de ensayo a diversas concentraciones, durante 1 hora a temperatura ambiente en 10 a 100 mM de solución reguladora de acetato, pH 4.5, que contiene 0.1% de CHAPS. El sustrato peptídico sintético, derivado de la secuencia de APP y que contiene un par fluoróforo-extintor apropiado, se adiciona a una concentración final de 1 a 5  $\mu$ M, y el aumento en la fluorescencia se registra a una longitud de onda de excitación/emisión apropiada en un espectrofluorímetro de microplaca, durante 5 a 30 minutos en intervalos de 1 minuto. Los valores de IC<sub>50</sub> se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la actividad de BACE-2 como una función de la concentración del compuesto de ensayo.

#### Ensayo 3: Inhibición de la catepsina humana D

45 La catepsina D recombinante (expresada como procatepsina D en baculovirus, purificada utilizando métodos estándar y activada mediante incubación en solución reguladora de formiato de sodio pH 3.7) se incubó con el compuesto de ensayo a diversas concentraciones, durante 1 hora a temperatura ambiente en solución reguladora de formiato de sodio o acetato de sodio a un pH apropiado en el intervalo de pH 3.0 a 5.0. El sustrato peptídico sintético Mca-Gly-Lys-Pro-Ile-Leu-Phe-Phe-Arg-Leu-Lys (DNP) -D-Arg-NH<sub>2</sub> se adiciona a una concentración final de 1 a 5  $\mu$ M, y el aumento en la fluorescencia se registra en excitación de 325 nm y emisión a 400 nm en un espectro-fluorímetro

de microplaca durante 5 a 30 minutos en intervalos de 1 minuto. Los valores de IC<sub>50</sub> se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la actividad de catepsina D, como una función de la concentración del compuesto de ensayo.

#### Ensayo 4: Inhibición de la liberación celular del péptido amiloide 1-40

5 Las células de ovario de hámster chino se transfectan con el gen para la proteína precursora de amiloide. Las células se sembraron en placas a una densidad de 8000 células/pozo en placas de microtitulación de 96 pozos y se cultivaron durante 24 horas en medio de cultivo celular DMEM que contiene 10% de FCS. El compuesto de ensayo se adiciona a las células a varias concentraciones, y las células se cultivaron durante 24 horas en presencia del compuesto de ensayo. Los sobrenadantes se recogieron, y se determina la concentración del péptido amiloide 1-40  
10 utilizando el estado de las técnicas del arte de inmunoensayo, por ejemplo ELISA sándwich, inmunoensayo de fluorescencia resuelta en el tiempo homogéneo (HTRF), o inmunoensayo de electro-quimioluminiscencia. La potencia del compuesto se calcula a partir del porcentaje de inhibición de la liberación del péptido amiloide como una función de la concentración del compuesto de ensayo.

15 Los agentes de la invención se ensayaron en al menos una de las pruebas descritas anteriormente. Las actividades específicas de los agentes de la invención se describen en el Ejemplo 186.

20 Como se utiliza en este documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, y similares, y combinaciones de los mismos, como será conocido por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Excepto en la medida que cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

25 El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o la inhibición de la actividad de una proteína o una enzima, o la mejora de los síntomas, alivio de las condiciones, desacelerar o retrasar la progresión de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una modalidad no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir,  
30 prevenir y/o mejorar una condición o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por BACE-1 o (ii) asociada con la actividad de BACE-1, o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anormal) de BACE-1; o (2) reducir o inhibir la actividad de BACE-1. En otra modalidad no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para al menos parcialmente reducir o inhibir la actividad de BACE-1. El significado de la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" como se ilustra en las modalidades anteriores para BACE-1 también se aplica por los mismos medios a cualquiera de los otros péptidos/proteínas/enzimas relevantes, tales como BACE-2, o la catepsina D.

40 Como se utiliza en este documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Por lo general, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, los seres humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas modalidades, el sujeto es un primate. En aún otras modalidades, el sujeto es un humano.

Como se utiliza en este documento, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una condición dada, síntoma o trastorno o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

45 Como se utiliza en este documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una modalidad, a mejorar la enfermedad o trastorno (i.e., ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra modalidad "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En aún otra modalidad, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (*por ejemplo*, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (*por ejemplo*, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra modalidad, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

55 Como se utiliza en este documento, un sujeto está "en necesidad de un tratamiento" si tal sujeto pudiera beneficiarse biológicamente, médica o en la calidad de vida de dicho tratamiento.

Como se utiliza en este documento, el término un "agente" de la invención se usa de forma intercambiable con el término un compuesto" de la invención y no tiene ninguna diferencia en el significado del mismo.

5 Como se utiliza en este documento, el término "un", "uno", "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se debe interpretar que cubren tanto el singular como plural a menos que se indique lo contrario en este documento o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (*por ejemplo*, "tal como") proporcionados en este documento está destinado sólo para iluminar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención de otra manera reivindicada.

10 Debido a sus propiedades de inhibición hacia las proteasas, los agentes de la invención pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de una variedad de estados discapacitantes psiquiátricos, psicóticos, neurológicos o vasculares, tales como una condición, enfermedad o trastorno del sistema vascular o del sistema nervioso, en el que la generación o agregación del beta-amiloide juega un papel, o, basado en la inhibición de BACE-2 (enzima de escisión de APP-2 del sitio beta) o la catepsina D, que son homólogos cercanos de las aspartil proteasas de tipo pepsina y beta-secretasa, y la correlación de la expresión BACE-2 o la catepsina D con un potencial más tumorigénico o metastásico de las células tumorales, como medicamentos contra el cáncer, tales como en la supresión del proceso de metástasis asociado con las células tumorales. La indicada condición, enfermedad o trastorno del sistema vascular o del sistema nervioso se ejemplifica por, e incluye, sin limitación, un trastorno de ansiedad, tal como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, un animal u otra fobia específica, incluyendo una fobia social, trastorno de ansiedad social, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, un trastorno de estrés, incluyendo el trastorno de estrés post-traumático o agudo, o un trastorno de ansiedad generalizado o inducido por sustancias; una neurosis; convulsiones; epilepsia, especialmente las convulsiones parciales simples, complejas o convulsiones parciales que evolucionan a convulsiones de generalización secundaria o convulsiones generalizadas [ausencia (típica o atípica), convulsiones mioclónicas, clónicas, tónicas, tónico-clónicas o atónicas]; convulsiones; migraña; un trastorno afectivo, incluyendo un trastorno depresivo o bipolar, por ejemplo trastorno depresivo de episodio simple o mayor recurrente, depresión mayor, un trastorno distímico, distimia, trastorno depresivo NOS, trastorno maníaco bipolar I o bipolar II o trastorno ciclotímico; un trastorno psicótico, incluyendo la esquizofrenia o la depresión; neurodegeneración, por ejemplo neurodegeneración que surge de isquemia cerebral; un proceso degenerativo aguda, crónica o traumática del sistema nervioso, tal como la enfermedad de Parkinson, síndrome de Down, la demencia, por ejemplo la demencia senil, la demencia con cuerpos de Lewy o una demencia fronto-temporal, un trastorno cognitivo, deterioro cognitivo, por ejemplo deterioro cognitivo leve, deterioro de la memoria, una neuropatía amiloide, una neuropatía periférica, enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Gerstmann-Straeussler Scheinker, la enfermedad de Niemann-Pick, por ejemplo enfermedad de Niemann-Pick tipo C, la inflamación del cerebro, una lesión del cerebro, la médula espinal o nerviosa, por ejemplo lesión cerebral traumática (TBI), un trauma del nervio o un trauma cerebral, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral con amiloidosis, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple o el síndrome frágil de X; tembladera; angiopatía amiloide cerebral; una encefalopatía, por ejemplo encefalopatía esponjiforme transmisible; accidente cerebrovascular; un trastorno de atención, por ejemplo trastorno de hiperactividad con déficit de atención; síndrome de Tourette; un trastorno del habla, incluyendo la tartamudez; un trastorno del ritmo circadiano, por ejemplo en sujetos que padecen los efectos desfase horario o turno de trabajo; dolor; nocicepción; picor; emesis, incluyendo emesis aguda, retardada o anticipatoria, como emesis inducida por la quimioterapia o la radiación, mareo o náuseas o vómitos postoperatorios; un trastorno de la alimentación, incluyendo anorexia nerviosa o bulimia nerviosa; síndrome premenstrual; un espasmo muscular o espasticidad, por ejemplo en pacientes parapléjicos; un trastorno de la audición, por ejemplo tinnitus o pérdida de audición relacionada con la edad; incontinencia urinaria; glaucoma; miositis por cuerpos de inclusión; o un trastorno relacionado con sustancias, incluyendo el abuso de sustancias o dependencia, incluyendo una sustancia, tal como el alcohol, trastorno de abstinencia. Los agentes de la invención también pueden ser útiles en la mejora de la cognición, por ejemplo en un sujeto que sufre de una condición de demencia, tales como la enfermedad de Alzheimer; como premedicación antes de la anestesia o una intervención médica menor, como la endoscopia, incluyendo endoscopia gástrica; o como ligandos, por ejemplo radioligandos o ligandos de tomografía por emisión de positrones (PET).

50 Para las indicaciones mencionadas anteriormente, la dosificación apropiada variará dependiendo de, por ejemplo, el compuesto empleado como ingrediente activo farmacéutico, el huésped, el modo de administración, la naturaleza y gravedad de la condición, enfermedad o trastorno o el efecto deseado. Sin embargo, en general, los resultados satisfactorios en animales se pueden obtener en una dosis diaria de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50, mg/kg de peso corporal del animal. En los mamíferos más grandes, por ejemplo humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2.000, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 mg de un agente de la invención administrado convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma de liberación sostenida.

60 Un agente de la invención se puede administrar por cualquier ruta convencional, en particular por vía enteral, preferiblemente por vía oral, por ejemplo en forma de un comprimido o cápsula, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de una solución o suspensión inyectable.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención como ingrediente farmacéutico activo en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, en asociación con otras sustancias auxiliares, tales como inhibidores de enzimas del citocromo P450, agentes de prevención de la degradación de los ingredientes farmacéuticos activos por el citocromo P450, agentes que mejoran o potencian la farmacocinética de los ingredientes farmacéuticos activos, los agentes que mejoran o aumentan la biodisponibilidad de los ingredientes farmacéuticos activos, y así sucesivamente, por ejemplo zumo de pomelo, ketoconazol o, preferiblemente, ritonavir. Dicha composición se puede fabricar de manera convencional, por ejemplo mediante la mezcla de sus componentes. Las formas de dosificación unitarias contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1.000, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg de un agente de la invención.

Por ejemplo, para los estudios preclínicos en animales un compuesto de la invención, tales como [3-((R)-5-amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico, se podría formular como una suspensión en una solución de metilcelulosa al 0.5% con 0.1% de Tween 80.

Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden hacer en una forma sólida (incluyendo, sin limitación de cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluyendo, sin limitación de soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes convencionales inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes y soluciones reguladoras, etc.

Por lo general, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

a) diluyentes, *por ejemplo*, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, *por ejemplo*, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también

c) aglutinantes, *por ejemplo*, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, *por ejemplo*, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

Los comprimidos pueden tener recubrimiento con película o recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones apropiadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en la forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proveer preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son apropiados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos son sin recubrir o recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son suspensiones o soluciones acuosas isotónicas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes,

promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o soluciones reguladoras. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo a métodos convencionales de mezcla, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

5 Las composiciones apropiadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un portador apropiado. Los portadores apropiados para administración transdérmica incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la  
10 velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y los medios para asegurar el dispositivo a la piel.

15 Las composiciones apropiadas para aplicación tópica, *por ejemplo*, a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, *por ejemplo*, para la administración por aerosol o similares. Tales sistemas de administración tópica en particular, serán apropiados para aplicación dérmica, *por ejemplo*, para el tratamiento de cáncer de piel, *por ejemplo*, para uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles y similares. Por lo tanto, son particularmente apropiados para uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en la técnica. Estas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, soluciones reguladoras y conservantes.

20 Como se usa en este medicamento, una aplicación tópica puede también corresponder a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se pueden suministrar convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente apropiado.

25 La presente invención provee además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos.

30 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contienen baja humedad y condiciones de baja humedad o baja humedad ambiental. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan usando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidos en los kits de formulación apropiados. Los ejemplos de envasado apropiado incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (*por ejemplo*, viales), paquetes de blísteres y paquetes de tiras.

35 La invención provee además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo se descompondrá. Tales agentes, que se denominan en este documento como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, soluciones reguladoras de pH, o soluciones reguladoras de sales, etc.

40 De acuerdo con lo anterior, en un aspecto adicional, la invención se refiere a un agente de la invención para uso como un medicamento. En una modalidad, la invención se refiere a un agente de la invención para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

45 Un agente de la invención se puede administrar como ingrediente farmacéutico activo único o como una combinación con al menos otro ingrediente farmacéutico activo eficaz, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de una condición neurológica o vascular, enfermedad o trastorno, en la cual la generación o agregación del beta-amiloide juega un papel, o en la supresión del proceso de metástasis asociado con las células tumorales. Tal combinación farmacéutica puede estar en la forma de una forma de dosificación unitaria, forma de dosificación unitaria que comprende una cantidad predeterminada de cada uno de los al menos dos componentes activos en asociación con el portador o diluyente al menos un portador farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, la combinación farmacéutica puede estar en la forma de un paquete que comprende los al menos dos componentes  
50 activos por separado, por ejemplo, un paquete o dispositivo-dispensador adaptado para la administración concomitante o separada de los al menos dos componentes activos, en los que estos componentes activos se disponen por separado. En un aspecto adicional, la invención se refiere a tales combinaciones farmacéuticas.

55 En un aspecto adicional, la invención se refiere por lo tanto a una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de la invención y una segunda sustancia farmacéutica, para la administración simultánea o secuencial.

En una modalidad, la invención provee un producto que comprende un compuesto de un agente de la invención y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una modalidad, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D.

- 5 En una modalidad, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

10 En una modalidad, la invención provee un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un agente de la invención. En una modalidad, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida o envase de aluminio dividido. Un ejemplo de dicho kit es un blíster, como se utiliza generalmente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares. El kit de la invención puede ser utilizado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención comprende normalmente instrucciones para la administración.

15 En las terapias de combinación de la invención, el agente de la invención y el otro agente terapéutico se pueden fabricar y/o formular por el mismo o diferentes fabricantes. Por otra parte, el compuesto de la invención y el otro terapéutico se pueden llevar juntos en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación para los médicos (*por ejemplo*, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por el médico personalmente (o bajo la dirección del médico) poco antes de la administración; (iii) en los propios pacientes, *por ejemplo*, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

20 En una modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la invención en combinación con otro agente terapéutico en donde el otro agente terapéutico se selecciona de:

- 25 (a) inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como donepezil (Aricept <sup>TM</sup>), rivastigmina (Exelon <sup>TM</sup>) y galantamina (Reminyl <sup>TM</sup>);

(b) antagonistas del glutamato, tales como memantina (Namenda <sup>TM</sup>);

(c) los medicamentos antidepresivos para bajo estado de ánimo y la irritabilidad, tales como el citalopram (Celexa <sup>TM</sup>), fluoxetina (Prozac <sup>TM</sup>), paroxeina (Paxil <sup>TM</sup>), sertralina (Zoloft <sup>TM</sup>) y trazodona (Desyrel <sup>TM</sup>);

- 30 (d) ansiolíticos para la ansiedad, inquietud, comportamiento disruptivo verbalmente y resistencia, tales como lorazepam (Ativan <sup>TM</sup>) y oxazepam (Serax <sup>TM</sup>);

(e) los medicamentos antipsicóticos de alucinaciones, delirios, agresividad, agitación, hostilidad y falta de cooperación, como el aripiprazol (Abilify <sup>TM</sup>), clozapina (Clozaril <sup>TM</sup>), haloperidol (Haldol <sup>TM</sup>), olanzapina (Zyprexa <sup>TM</sup>), quetiapina (Seroquel <sup>TM</sup>), risperidona (Risperdal <sup>TM</sup>) y ziprasidona (Geodon <sup>TM</sup>);

- 35 (f) los estabilizadores del estado de ánimo, como la carbamazepina (Tegretol <sup>TM</sup>) y divalproex (Depakote <sup>TM</sup>);

(g) agonistas de nicotínico alfa-7;

(h) antagonistas de mGluR5;

(i) agonistas de H3; y

(j) vacunas de terapia amiloide.

- 40 Los siguientes Ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan.

### Ejemplos

#### Abreviaturas

ACN acetónitrilo

AcOH ácido acético

	Boc	tert-butoxicarbonilo
	t-Bu	tert-butilo
	t-BuOH	tert-butanol
	DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre (Et <sub>2</sub> N) <sub>2</sub> SF <sub>3</sub>
5	DCM	diclorometano
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
10	ee	exceso enantiomérico
	EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato
	eq	equivalente(s)
	Et <sub>3</sub> N	trietilamina
	Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
15	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	h	hora(s)
	Hex	hexano
	HOAt	1-hidroxi-7-aza-benzotriazol
20	HOBT	hidroxi-benzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	LCMS	cromatografía líquida con espectrometría de masas
	LDA	diisopropilamida de litio
	MeOH	metanol
25	min	minuto(s)
	MS	espectrometría de masas
	RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
	NP	fase normal
	PE	éter de petróleo
30	PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina
	R <sub>f</sub>	factor de retención (TLC)

RP	fase reversa
Rt	tiempo de retención
rt	temperatura ambiente
SMB	lecho móvil simulado
5	TBME tert-butil-metil-éter
	TFA ácido trifluoroacético
	THF tetrahidrofurano
	TLC cromatografía de capa delgada
	UPLC cromatografía líquida de ultra rendimiento

10 Información general de cromatografía

**Método de HPLC H1 (Rt<sub>H1</sub>):**

Dimensiones de columna HPLC:	3.0 x 30 mm
Tipo de Columna HPLC:	Zorbax SB-C18, 1.8 µm
Eluyente de HPLC:	A) agua + 0.05 % en Vol. de TFA; B) ACN + 0.05 % en Vol. de TFA
Gradiente de HPLC:	30 - 100% de B en 3.25 min, flujo = 0.7 ml/min

**Método de HPLC H2 (Rt<sub>H2</sub>):**

Dimensiones de columna HPLC:	3.0 x 30 mm
Tipo de Columna HPLC:	Zorbax SB-C18, 1.8 µm
Eluyente de HPLC:	A) agua + 0.05 % en Vol. de TFA; B) ACN + 0.05 % en Vol. de TFA
Gradiente de HPLC:	0 - 100% de B en 3.25 min, flujo = 0.7 ml/min

**Método de LCMS H3 (Rt<sub>H3</sub>):**

Dimensiones de columna HPLC:	3.0 x 30 mm
Tipo de Columna HPLC:	Zorbax SB-C18, 1.8 µm
Eluyente de HPLC:	A) agua + 0.05 % en Vol. de TFA; B) ACN + 0.05 % en Vol. de TFA
Gradiente de HPLC:	10 - 100% de B en 3.25 min, flujo = 0.7 ml/min

**Método de LCMS H4 (Rt<sub>H4</sub>):**

Dimensiones de columna HPLC:	3.0 x 30 mm
Tipo de Columna HPLC:	Zorbax SB-C18, 1.8 µm
Eluyente de HPLC:	A) agua + 0.05 % en Vol. de TFA, B) ACN + 0.05 % en Vol. de TFA
Gradiente de HPLC:	10 - 95% B en 2.00 min, 95% de B 2.00 min, caudal = 0.7 ml/min

15 **Método UPLC H5 (Rt<sub>H6</sub>):**



## ES 2 534 315 T3

Dimensiones de columna HPLC: 2.1 x 50 mm  
Tipo de Columna HPLC: Acquity UPLC HSS T3 C18, 1.7 µm  
Eluyente de HPLC: A) agua + 0.1 % en Vol. de TFA, B) ACN + 0.1 % en Vol. de TFA  
Gradiente de HPLC: 5 - 100% de B en 1.5 min, flujo = 1.0 ml/min

### **Método de LCMS H6 (Rt<sub>H6</sub>):**

Dimensiones de columna HPLC: 3.0 x 30 mm  
Tipo de Columna HPLC: Zorbax SB-C18, 1.8 µm  
Eluyente de HPLC: A) agua + 0.05 % en Vol. de TFA; B) ACN + 0.05 % en Vol. de TFA  
Gradiente de HPLC: 40 - 100% de B en 3.25 min, flujo = 0.7 ml/min

### **Método de LCMS H7 (Rt<sub>H7</sub>):**

Dimensiones de columna HPLC: 3.0 x 30 mm  
Tipo de Columna HPLC: Zorbax SB-C18, 1.8 µm  
Eluyente de HPLC: A) agua + 0.05 % en Vol. de TFA; B) ACN + 0.05 % en Vol. de TFA  
Gradiente de HPLC: 50 - 100% de B en 3.25 min, flujo = 0.7 ml/min

### **Método de LCMS H8 (Rt<sub>H8</sub>):**

Dimensiones de columna HPLC: 4.0 x 20 mm  
Tipo de Columna HPLC: Mercury MS Synergi, 2 µm  
Eluyente de HPLC: A) agua + 0.1 % en Vol. de ácido fórmico, B) ACN  
Gradiente de HPLC: 0.5 min 30% de B, 30-95% de B en 1 min, 0.9 min 95% de B, flujo = 2.0 ml/min  
Temperatura de la columna de HPLC: 30 °C

### **Método de LCMS H9 (Rt<sub>H9</sub>):**

Dimensiones de columna HPLC: 4.0 x 20 mm  
Tipo de Columna HPLC: Mercury MS Synergi, 2 µm  
Eluyente de HPLC: A) agua + 0.1% Vol de ácido fórmico, B) ACN  
Gradiente de HPLC: 0.5 min 70% de B, 70-100% de B en 1 min, 0.6 min 70% de B, flujo = 2.0 ml/min  
Temperatura de la columna de HPLC: 30 °C

### **5 Método UPLC H10 (Rt<sub>H10</sub>):**

Dimensiones de columna HPLC: 2.1 x 50 mm  
Tipo de Columna HPLC: Acquity UPLC HSS T3, 1.8 µm

Eluyente de HPLC: A) agua + 0.05 % en Vol. de ácido fórmico + acetato de amonio 3.75 mM B) ACN + 0.04 % en Vol. del ácido fórmico

Gradiente de HPLC: 2-98 % B en 1.7 min, 98% B 0.45 min, flujo = 1.2 ml/min

**Método de LCMS H11 (Rt<sub>H11</sub>):**

Dimensiones de columna HPLC: 2.1 x 30 mm

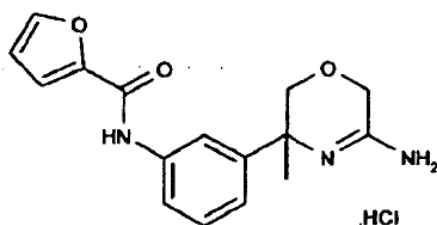
Tipo de Columna HPLC: Ascentis Express C18, 2.8 μm

Eluyente de HPLC: A) agua + 0.05 % en Vol. de ácido fórmico + acetato de amonio 3.75 mM, B) ACN + 0.04 % en Vol. de ácido fórmico

Gradiente de HPLC: 2 - 98% de B en 1,4 min, 0.75 min 98% de B, flujo = 1.2 ml/min

Temperatura de la columna de HPLC: 50 °C

**Ejemplo 1: [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico clorhidrato**



5 **a) 2-Amino-2-(3-bromo-fenil)-propionitrilo**

Una mezcla de 1-(3-bromo-fenil)-etanona (10 g, 50 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (6.4 g, 100 mmol) y KCN (6.5 g, 100 mmol) se disolvió en amoníaco (200 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente, durante 3 días. La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 300 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para producir el compuesto base (que contiene también algún material inicial sin reaccionar). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.84 (s, 1 H), 7.59 (d, 1H), 7.48 (d, 1 H), 7.28 (m, 1H), 1.75 (s, 3H).

15 **b) Ácido 2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propiónico clorhidrato**

2-Amino-2-(3-bromo-fenil)-propionitrilo (10 g, 44 mmol) se adicionó a ácido clorhídrico concentrado (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche y a continuación se concentró a vacío para producir un producto en bruto, que se lavó con EtOAc para producir el compuesto base puro. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.62 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 1.82 (s, 3H).

**c) 2-Amino-2-(3-bromo-fenil)-propan-1-ol**

Se adicionó NaBH<sub>4</sub> (38 g, 1.125 mol) a temperatura ambiente a una suspensión del ácido 2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propiónico clorhidrato (105 g, 375 mmol) en THF seco. A 0°C BF<sub>3</sub>-O(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (158 g, 1.125 mol) se adicionó gota a gota. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó, durante tres días, se inactivó con solución acuosa de NaOH 1M, se concentró a vacío para retirar el THF y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa de NaOH 1M, se secó con sulfato de sodio y se concentró a vacío para producir el compuesto base, el cual se utilizó en la siguiente etapa de reacción sin una purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.61 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 3.58 (q, 2H), 1.42 (s, 3H).

25 **d) N-[1-(3-Bromo-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-2-cloro-acetamida**

2-Cloroacetil cloruro (2.24 g, 19.8 mmol) se adicionó gota a gota a 0°C a una suspensión de 2-amino-2-(3-bromofenil)-propan-1-ol (3.8 g, 16.5 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.55 g, 33 mmol) y diclorometano (40 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 3 h, se lavó con ácido clorhídrico 1N y

salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó al vacío para producir el compuesto base en bruto.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.43 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 4H), 1.71 (s, 3H).

**e) 5-(3-Bromo-fenil)-5-metil-morfolin-3-ona**

5 La N-[1-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-2-cloro-acetamida en bruto (70 g, 230 mmol) se disolvió en tert-butanol (1 l). La solución se trató con porciones de tert-butoxido potasio (52 g, 460 mmol) La mezcla se sometió a reflujo, durante 30 min, después del enfriamiento se inactivó con agua y se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc (500 ml) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a vacío para producir el compuesto base en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc = 20:1 a 1:1) para producir el compuesto base en la forma de un sólido de color gris.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.66 (s, 1H), 7.60 (s, 1 H), 7.48 (d, 1H), 7.44 (d, 1 H), 7.34 (t, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.92 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 1.38 (s, 3H).

**f) 5-(3-Bromo-fenil)-5-metil-morfolina-3-ona**

15 Una solución de 5-(3-bromo-fenil)-5-metil-morfolin-3-ona (18 g, 67 mmol) en THF seco se trató con el reactivo de Lawesson (27 g, 67 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo, durante 2 h. El compuesto base se obtuvo por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc = 30:1 a 10:1).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 11.08 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 1.51 (s, 3H).

**g) 5-(3-Bromo-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina**

20 A una solución de 5-(3-bromo-fenil)-5-metil-morfolina-3-ona (5 g, 17.5 mmol) en  $\text{MeOH/NH}_3$  (110 ml) se le adicionaron a temperatura ambiente t-BuOOH (28 ml, 65 %) y  $\text{NH}_4\text{OH}$  (47 ml, 25 %). La mezcla se agitó durante la noche, se inactivó con solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , se concentró a vacío para retirar la solución de metanol y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a vacío para producir el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa [columna: Venusil XBP-C18, 250 x 21.2 mm, 10  $\mu\text{m}$ : volumen de inyección: 10 ml/inyección; fase móvil:  $\text{CH}_3\text{CN/H}_2\text{O}$  = 10 a 35 % (0.1 % de ácido fórmico) gradiente, durante 15 min, se lavó con 95 % de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , durante 4 min, regresar a un equilibrio del 10% durante 4 min] para producir el compuesto base en la forma de una sal de ácido fórmico.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 9.99 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 1.55(s, 3H).

**h) Tert-butil éster del ácido [5-(3-bromo-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico**

30 Una mezcla de 5-(3-bromo-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina (4.73 g, 15 mmol) y diclorometano se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , se trató con  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (4.26 g, 19.5 mmol) y DIPEA (2.91 g, 22.5 mmol) y se agitó, durante 17 h a temperatura ambiente. Se adicionaron gota a gota 300 ml de agua, las fases se separaron, las fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de HCl 1M y agua, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron bajo presión reducida para producir el compuesto base.  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 9.58 (br, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 3H), 4.50 - 4.30 (m, 2H), 3.75 - 3.35 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); MS: 369, 371 [(M+H) $^+$ ].

35 **i) Tert-butil éster del ácido [5-(3-azido-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico**

40 El tert-butil éster del ácido [5-(3-Bromo-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico (5.03 g, 12.67 mmol), azida de sodio (1.647 g, 25.3 mmol), ascorbato de sodio (0.125 g, 0.63 mmol), yoduro de cobre (0.241 g, 1.27 mmol) y (1R,2R)-N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (0.270 g, 1.90 mmol) se disolvieron en etanol (17.7 ml) y agua (7.6 ml). La mezcla se agitó bajo  $\text{N}_2$  a  $90^\circ\text{C}$ , durante 4 h y a continuación se vertió en solución acuosa de  $\text{KHCO}_3$  1M. La mezcla se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (ciclohexano/EtOAc = 7:3) para producir el compuesto base.  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 9.57 (br, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.18 (br, 1H), 7.0 (br, 1H), 4.50 - 4.30 (m, 2H), 3.75 - 3.35 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.36 (s, 3H); MS: 332 [(M+H) $^+$ ].

**j) Tert-butil éster del ácido [6-(3-Amino-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico**

45 Una solución de tert-butil éster del ácido [5-(3-azido-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico (497 mg, 1.50 mmol) en EtOAc (37 ml) se hidrogenó utilizando el catalizador Lindlar (10 h, temperatura ambiente). La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida produciendo el compuesto base en la forma de un sólido incoloro.  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 9.57 (br, 1H), 6.97 (br, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.52 (d, 1 H), 6.45 (br, 1H), 5.08 (br, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 3.75 - 3.45 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); MS: 306 [(M+H) $^+$ ].

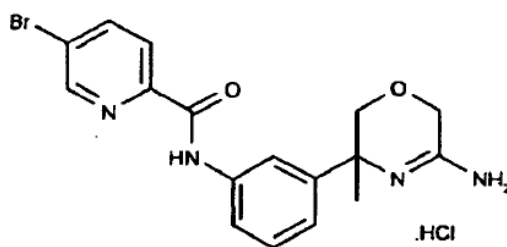
50 **k) Tert-butil éster del ácido [5-(3-[(furan-2-carbonil)-amino]-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico**

El tert-butil éster del ácido [5-(3-Amino-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico (264 mg, 0.865 mmol), ácido furan-2-carboxílico (107 mg, 0.951 mmol) y HOBT (172 mg, 1.124 mmol) se disolvieron en diclorometano bajo N<sub>2</sub> a 0°C. Se le adicionaron DIPEA (112 mg, 0.865 mmol) y EDC (182 mg, 0.951 mmol). La mezcla se agitó a 0°C, durante 10 min, a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó, durante 17 h a temperatura ambiente, se inactivó con solución acuosa de KHCO<sub>3</sub> 1M y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (ciclohexano/EtOAc) para producir el compuesto base en la forma de un sólido incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.86 (br, 1H), 9.27 (br, 1 H), 7.83 (d, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.15 (dd, 1 H), 6.65 (m, 1 H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 3.75 - 3.55 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.44 (s, 9H); MS: 400 [(M+H)<sup>+</sup>].

10 **I) [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico clorhidrato**

Una solución de tert-butil éster del ácido (5-{3-[(furan-2-carbonil)-amino]-fenil}-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico (39.9 mg, 0.1 mmol) en diclorometano se trató con HCl 4M en dioxano (40 eq). La mezcla se calentó a 40°C, durante 10 h y a continuación se evaporó bajo presión reducida para producir el compuesto base (sal clorhidrato) en la forma de un sólido incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.65 (1H, NH+), 10.31 (s, 1H), 9.14 (br, 1 H), 8.52 (br, 1 H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (s, 1 H), 7.77 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.87 (dd, 2H), 1.64 (s, 3H); MS: 300 [(M+H)<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2: [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato**



20 **a) tert-butil éster del ácido (5-{3-[(5-bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-fenil}-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico**

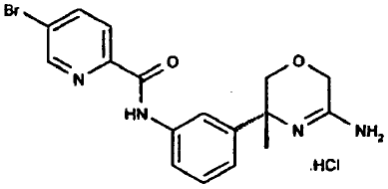
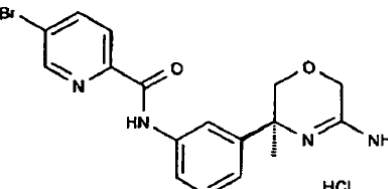
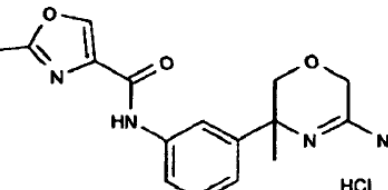
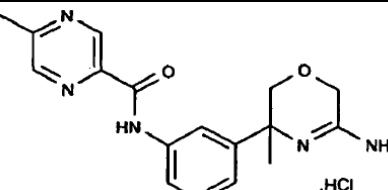
El tert-butil éster del ácido [5-(3-Amino-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico (264 mg, 0.865 mmol), ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (192 mg, 0.951 mmol) y HOBT (172 mg, 1.124 mmol) se disolvieron en diclorometano bajo N<sub>2</sub> a 0°C. Se adicionaron DIPEA (112 mg, 0.865 mmol) y EDC (182 mg, 0.951 mmol). La mezcla se agitó a 0°C, durante 10 min, a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó, durante 17 h a temperatura ambiente, se inactivó con solución acuosa de KHCO<sub>3</sub> 1M y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (ciclohexano/EtOAc) para producir el compuesto base en la forma de un sólido incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 81 °C): 10.32 (1H, NH), 9.30 (br, 1 H), 8.81 (s, 1H), 8.29 (dd, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.81 (m, 2H), 7.33 (m, 1 H), 7.19 (d, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 3.75 - 3.55 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); MS: 489 [(M+H)<sup>+</sup>].

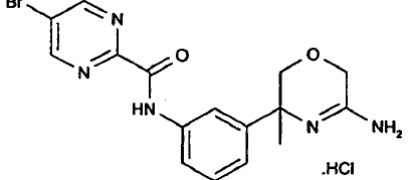
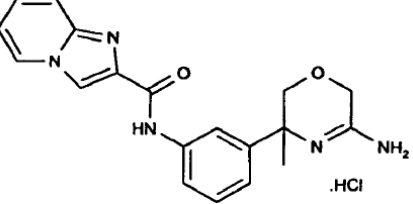
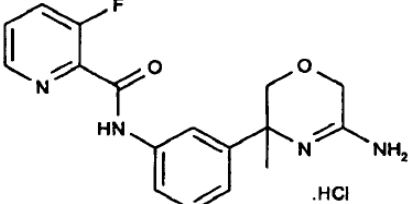
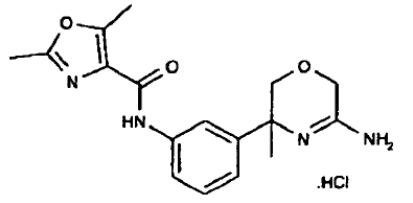
**b) [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato**

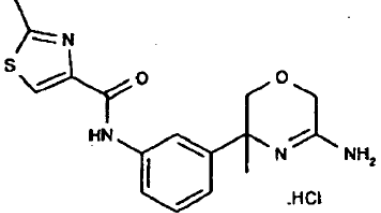
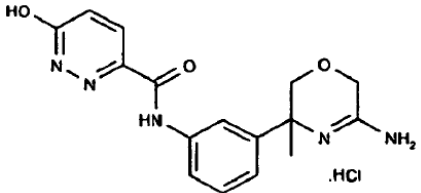
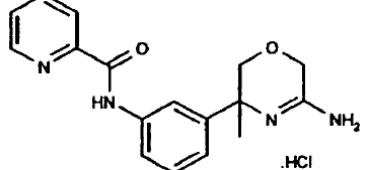
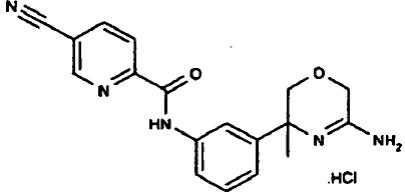
Una solución de tert-butil éster del ácido (5-{3-[(5-bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-fenil}-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico (44.4 mg, 0.1 mmol) en diclorometano se trató con HCl 4M en dioxano (40 eq). La mezcla se calentó a 40°C, durante 10 h y a continuación se evaporó bajo presión reducida para producir el compuesto base (sal clorhidrato) en la forma de un sólido incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.70 (s, 1H), 10.62 (s, 1 H), 9.14 (s, 1H), 8.87 (d, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.34 (dd, 1H), 8.11 (d, 1 H), 7.96 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.21 (d, 1 H), 4.59 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 1.65 (s, 3H); MS: 389 [(M+H)<sup>+</sup>].

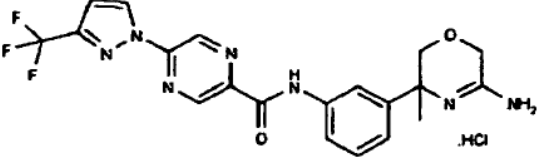
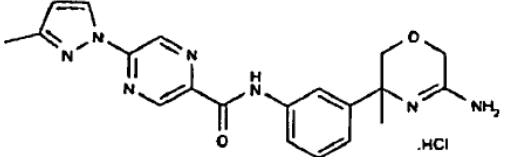
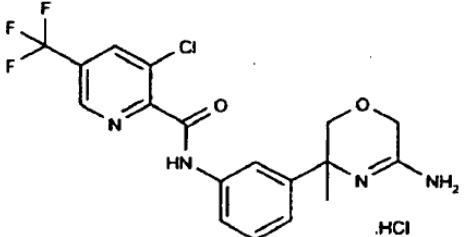
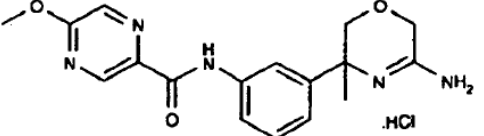
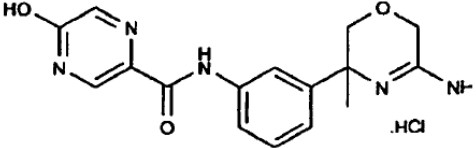
40 **Ejemplos 3 a 30:** Los compuestos enumerados en la Tabla 1, se prepararon por procedimientos análogos a los utilizados en los ejemplos 1 y 2.

Tabla 1

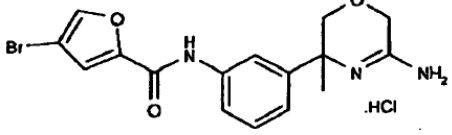
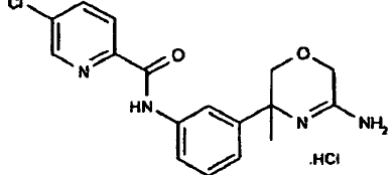
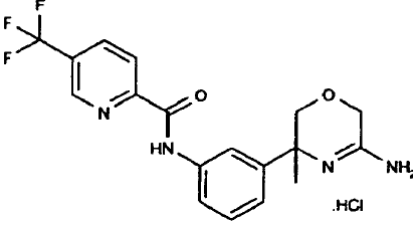
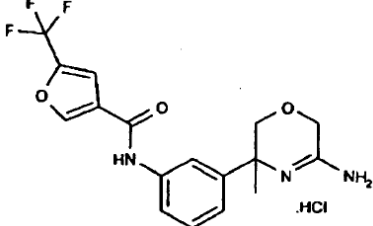
Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z; (M+1) <sup>+</sup> ]
3	 <p data-bbox="354 663 900 743">[3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.73 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 1.65 (s, 3H)	389
4	 <p data-bbox="354 1012 900 1093">[3-((S)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.73 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)	389
5	 <p data-bbox="354 1366 900 1447">[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico clorhidrato</p>	9.91 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.57 (br, 2H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 3.60 - 3.40 (m, 2H), 1.34 (s, 3H)	315
6	 <p data-bbox="354 1720 900 1800">[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.51 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.76 (br, 2H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 1.37 (s, 3H)	326

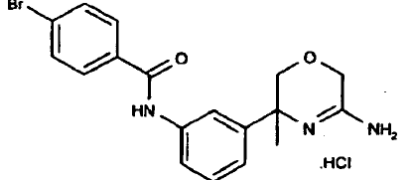
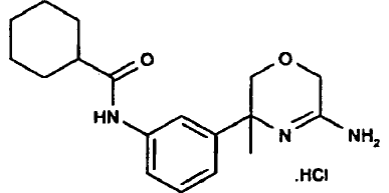
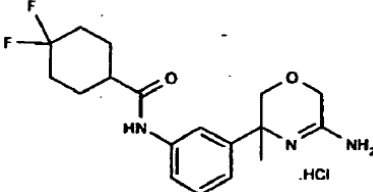
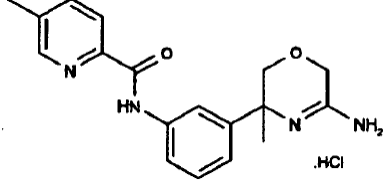
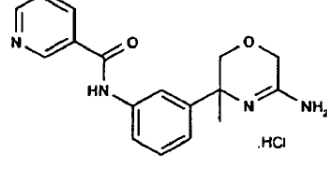
Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z; (M+1) <sup>+</sup> ]
7	 <p data-bbox="351 604 909 694">[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.85 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.24 (s, 2H), 9.16 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 1.65 (s, 3H)	390
Ejemplo Referencia 8	 <p data-bbox="351 972 909 1061">[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.70 (s, 2H), 9.19 (s, 1H), 8.77 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.21 (d, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.89 (m, 2H), 1.65 (s, 3H)	350
9	 <p data-bbox="351 1344 909 1433">[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-fluoro-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.69 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)	329
10	 <p data-bbox="351 1702 909 1792">[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico clorhidrato</p>	10.60 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.63 (s, 3H)	329

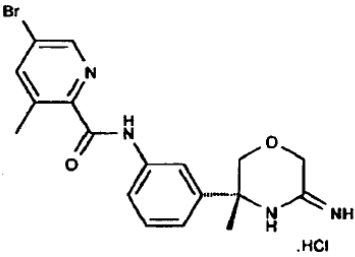
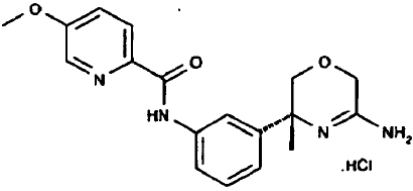
Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z; (M+1) <sup>+</sup> ]
11	 <p data-bbox="351 638 901 728">[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico clorhidrato</p>	10.63 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.64 (s, 3H)	331
12	 <p data-bbox="351 996 901 1086">[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-hidroxi-piridazina-3-carboxílico clorhidrato</p>	13.57 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.89 (m, 2H), 1.63 (s, 3H)	328
13	 <p data-bbox="351 1332 901 1422">[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.71 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 1.65 (s, 3H)	311
14	 <p data-bbox="351 1691 901 1780">[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.88 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 1.65 (s, 3H)	336

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z; (M+1) <sup>+</sup> ]
15	 <p>[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.90 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.21 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)	446
16	 <p>[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-(3-Metil-pirazol-1-il)-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.80 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.12 (m, 3H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.64 (s, 3H)	392
17	 <p>[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.91 (s, 1H), 10.60 (br, 1H), 9.11 (br, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.50 (br, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.89 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)	413
18	 <p>[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.60 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.88 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)	342
19	 <p>[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-hidroxi-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	13.00 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.10 (br, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)	328



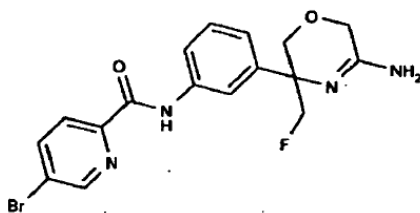
Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z; (M+1) <sup>+</sup> ]
20	 <p data-bbox="351 548 901 638">[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-bromo-furan-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.65 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.87 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)	379
21	 <p data-bbox="351 884 901 974">[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.71 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.96 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.89 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)	345
22	 <p data-bbox="351 1265 901 1355">[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.81 (s, 1H), 10.60 (br, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.89 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)	379
23	 <p data-bbox="351 1646 901 1736">[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-furan-3-carboxílico clorhidrato</p>	10.60 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)	368

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z; (M+1) <sup>+</sup> ]
24	 <p data-bbox="351 604 909 660">N-[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-4-bromo-benzamida clorhidrato</p>	10.60 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)	388
Ejemplo Referencia 25	 <p data-bbox="351 929 909 1019">[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico clorhidrato</p>	10.60 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.86 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 1.80 - 1.15 (m, 10H), 1.60 (s, 3H)	316
Ejemplo Referencia 26	 <p data-bbox="351 1281 909 1370">[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 4,4-difluoro-ciclohexanocarboxílico clorhidrato</p>	10.55 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.85 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.91 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.61 (s, 3H)	352
27	 <p data-bbox="351 1632 909 1722">[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.70 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.57 (m, 2H), 8.07 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.20 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)	325
28	 <p data-bbox="351 1962 909 2029">N-[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-nicotinamida clorhidrato</p>	10.74(s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 1.65 (s, 3H)	311

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z; (M+1) <sup>+</sup> ]
29	 <p>[3-((R)-5-amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.74 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.68 (1s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.88 (m, 2H(Sistema AB)), 2.58 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)	403
30	 <p>[3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.69 (s, 1H), 10.55 (br, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)	341

5 El tert-butil éster del ácido (5-{3-[(5-bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-fenil}-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico racémico se separó en los enantiómeros puros mediante HPLC quiral preparativa (columna: CHIRACEL OD-PREP; solvente: heptano/etanol/metanol = 90:5:5; flujo: 1 ml/min; detección a 210 nm). Estos enantiómeros se trataron con HCl 4M en dioxano para obtener los compuestos 3 y 4 enantioméricamente puros. Ejemplo 3:  $[\alpha]_D^{25} = -50.0^\circ\text{C} = 0.519\%$  (MeOH). Ejemplo 4:  $[\alpha]_D^{25} = +58.1^\circ\text{C} = 0.498\%$  (MeOH). Los Ejemplos 29 y 30 se pueden obtener por un procedimiento similar.

**Ejemplo 31: [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico**



10 **a) 2-(3-Bromo-fenil)-2-nitro-propano-1,3-diol**

Una mezcla de 1-bromo-3-nitrometil-benceno (6.82 g, 31.6 mmol), formalina (35 %, 5.22 ml, 66.3 mmol) y Et<sub>3</sub>N (2.2 ml, 15.78 mmol) se calentó a 50°C, durante 1 h, se diluyó con agua y se extrajo con TBME. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de TBME/hexano para producir el compuesto base en la forma de un sólido incoloro. TLC (hexano/EtOAc = 2:1): R<sub>f</sub> = 0.2; HPLC: R<sub>t</sub>H<sub>2</sub> = 3.117 min; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 4.40 (d, 2H), 4.35 (d, 2H); MS: 298, 300 [(M+Na)<sup>+</sup>].

15 **b) 2-Amino-2-(3-bromo-fenil)-propano-1,3-diol**

Una solución de 2-(3-bromo-fenil)-2-nitro-propano-1,3-diol (6.79g, 24.59 mmol) en 100 ml of EtOH se hidrogenó en la presencia de 5 g de Ni Raney. Cuando la absorción del hidrógeno ha cesado, la mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se sometió a cromatografía en sílica gel (EtOAc/MeOH/25 % de NH<sub>3</sub> acuoso, 5%) para producir el compuesto base en la forma de un sólido incoloro. TLC (EtOAc/MeOH/25 % de NH<sub>3</sub> acuoso, 5 %): R<sub>f</sub> = 0.24; HPLC: R<sub>tH2</sub> = 2.354 min; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.73 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 3.79 (d, 2H), 3.72 (d, 2H); MS: 246, 248 [(M+H)<sup>+</sup>].

**c) N-[1-(3-Bromo-fenil)-2-hidroxi-1-hidroximetil-etil]-2-cloro-acetamida**

A una suspensión agitada de 2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propano-1,3-diol (3.5 g, 14.22 mmol), 30 ml de THF y 30 ml de solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10%, se le adicionó gota a gota cloruro de cloroacetilo (1.472 ml, 18.5 mmol) a 0°C durante un periodo de 10 min. La mezcla se agitó, durante 1 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución acuosa de NaOH 1N, solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% y salmuera. La cromatografía en sílica gel (EtOAc/hexano 50 - 30 %) dio el compuesto base en la forma de un sólido incoloro. TLC (hexano/EtOAc = 1:1): R<sub>f</sub> = 0.21; HPLC: R<sub>tH2</sub> = 2.926 min; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.58 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.07 (d, 2H), 4.00 (d, 2H); MS: 322, 324, 326 [(M+H)<sup>+</sup>].

**d) 5-(3-Bromo-fenil)-5-hidroximetil-morfolin-3-ona**

Una suspensión de N-[1-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-1-hidroximetil-etil]-2-cloro-acetamida (3.24 g, 10.04 mmol) y 35 ml de t-BuOH se trató con tert-butóxido de potasio (1.127 g, 10.04 mmol). La mezcla se calentó a reflujo, durante 1 h y se neutralizó con 10 ml de HCl 1N. Se le adicionaron agua y TBME, y el precipitado se separó por filtración. La fase orgánica del filtrado se separó, se secó con sulfato de sodio y se sometió a cromatografía en sílica gel (EtOAc /MeOH 1 - 2 %) para producir el compuesto base en la forma de un sólido incoloro. TLC (EtOAc/MeOH 1 %): R<sub>f</sub> = 0.23; HPLC: R<sub>tH2</sub> = 2.839 min; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.70 (s, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.35 (t, 1 H), 4.17 (s, 2H), 4.08 (d,1H), 3.98 (d, 1 H), 3.91 (d, 1H), 3.87 (d,1H); MS: 287, 289 [(M+H)<sup>+</sup>].

**e) 5-(3-Bromo-fenil)-5-fluorometil-morfolin-3-ona**

Una suspensión de 5-(3-bromo-fenil)-5-hidroximetil-morfolin-3-ona (2.6 g, 9.09 mmol) y 120 ml de diclorometano se enfrió a 0°C. Se adicionó gota a gota DAST (1.26 ml). La mezcla se agitó durante la noche, se vertió en 50 ml de solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% y hielo y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó con sulfato de sodio y se evaporó. La cromatografía en sílica gel (EtOAc/hexano = 1:1) dio el compuesto base en la forma de un sólido incoloro. TLC (hexano/EtOAc = 1:1): R<sub>f</sub> = 0.31; HPLC: R<sub>tH2</sub> = 3.13 min; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.71 (s, 1 H), 7.56 (d, 1H), 7.52 (d, 1 H), 7.38 (t, 1H), 4.77 (d, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.11 (d, 1H), 3.95 (d, 1H); MS: 289, 291 [(M+H)<sup>+</sup>].

**f) 5-(3-Bromo-fenil)-5-fluorometil-morfolina-3-tiona**

Una mezcla de 5-(3-bromo-fenil)-5-fluorometil-morfolin-3-ona (1.52 g, 5.28 mmol) y reactivo de Lawesson (2.14 g, 5.28 mmol) en 21 ml de THF se calentó a 50°C, durante 1 h y a continuación se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en sílica gel (ciclohexano/EtOAc = 15:1) para producir el compuesto base en la forma de una espuma incolora. TLC (hexano/EtOAc = 3: 1): R<sub>f</sub> = 0.21; HPLC: R<sub>tH2</sub> = 3.49 min; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.65 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.63 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.02 (d,1H); MS: 304, 306 [(M+H)<sup>+</sup>].

**g) Tert-butil éster del ácido [5-(3-Bromo-fenil)-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico**

A una solución de 5-(3-bromo-fenil)-5-fluorometil-morfolina-3-tiona (200 mg, 0.658 mmol) en 5 ml de NH<sub>3</sub> 7M/MeOH se le adicionó hidroperóxido de t-butilo (80 %, 0.818 ml, 6.58 mmol) y a continuación 1.7 ml de NH<sub>4</sub>OH acuoso al 25 %. Después de 2 h, la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se evaporó. La 5-(3-bromo-fenil)-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina en bruto (189 mg, 0.658 mmol) se disolvió en 4 ml de diclorometano. La solución se trató con DIPEA (0.172 ml, 0.987 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (187 mg, 0.855 mmol). Después de 14 h, la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, HCl 1N y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en sílica gel (ciclohexano/EtOAc = 6:1) para producir el compuesto base.

TLC (hexano/EtOAc = 6:1): R<sub>f</sub> = 0.20; HPLC: R<sub>tH1</sub> = 2.380 min; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.56 - 6.98 (m, 4H; señales anchas debido a los rotámeros), 4.80 - 3.60 (m, 6H), 1.42 (br, 9H); MS: 387, 389 [(M+H)<sup>+</sup>].

**h) Tert-butil éster del ácido [5-(3-azido-fenil)-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico**

Una suspensión del tert-butil éster del ácido [5-(3-bromo-fenil)-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico (114 mg, 0.295 mmol), NaN<sub>3</sub> (77 mg, 1.18 mmol), Cul (11 mg, 0.059 mmol), ascorbato de sodio (12 mg, 0.059 mmol), N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (13 mg, 0.089 mmol), 1.5 ml de EtOH y 0.6 ml de agua se agitó bajo N<sub>2</sub> a 90°C, durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se sometió a cromatografía en sílica

gel (ciclohexano/EtOAc = 6:1) para producir el compuesto base en la forma de una espuma incolora. TLC (hexano/EtOAc = 3:1):  $R_f = 0.33$ ; HPLC:  $R_{tH1} = 2.258$  min;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.40 - 6.88 (m, 4H; señales anchas debido a los rotámeros), 4.75 - 3.60 (m, 6H), 1.42 (br, 9H); MS: 350  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ .

5 **i) Tert-butil éster del ácido [5-(3-[(5-bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-fenil)-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico**

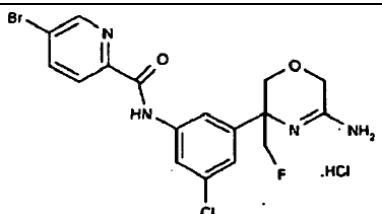
Una solución de tert-butil éster del ácido [5-(3-azido-fenil)-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico (56 mg, 0.161 mmol) en 2 ml de EtOAc se hidrogenó en la presencia del catalizador Lindlar (11 mg) durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se evaporó. El tert-butil éster del ácido [5-(3-Amino-fenil)-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico en bruto (50 mg, 0.155 mmol) se recogió en 2 ml de diclorometano. Se  
10 adició una mezcla de ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (34.4 mg, 0.170 mmol), HOBT (30.9 mg, 0.17 mmol) y EDC (32.6 mg, 0.17 mmol) en 2 ml de diclorometano, seguido por la adición de trietilamina (0.054 ml). La mezcla se agitó, durante 4 h, se trató con solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en sílica gel (EtOAc/ciclohexano = 1:4) para producir el compuesto base. TLC (hexano/EtOAc = 3:1):  $R_f = 0.16$ ; HPLC:  $R_{tH1} = 2.763$  min;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.80 (br, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.77 (br, 1 H), 7.73 (d, 1H), 7.33 (br, 1H), 7.15 (d, 1 H), 4.75 - 3.65 (m, 6H), 1.60 (br; rotámero menor tBu), 1.42 (br; rotámero principal tBu); MS: 507, 509  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ .

15 **j) [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico**

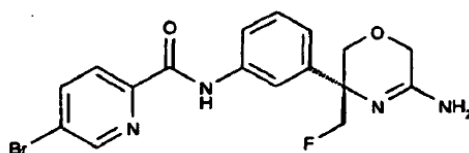
Una solución de tert-butil éster del ácido [5-(3-[(5-bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-fenil)-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico (48 mg, 0.095 mmol) en 2 ml de HCl 3N en MeOH se agitó a  $40^\circ\text{C}$ , durante 2h. La mezcla se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en sílica gel con un gradiente de diclorometano y 2-10 % de MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  (0.5 %), produciendo el compuesto base en la forma de una espuma incolora. TLC (diclorometano/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso al 25 % = 90:9:1):  $R_f = 0.28$ ; HPLC:  $R_{tH1} = 2.755$  min;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.58 (d, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.96 (dd, 1H), 7.76 (s, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.31 (t, 1 H), 7.21 (d, 1H), 4.55 - 4.33 (m, 2H), 4.13 - 3.95 (m, 3H), 3.65 (d, 1 H), 4.0 - 3.3 (br,  $\text{NH}_2$ ); MS: 407, 409  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ .

**Ejemplo 32:** El compuesto enumerado en la Tabla 2, se preparó mediante un procedimiento análogo al usado en el ejemplo 31 a partir de 1-bromo-3-cloro-5-nitrometil-benceno.

**Tabla 2**

Ejemplo	Compuesto	$^1\text{H-RMN}$ ( $\delta$ ; $\text{CD}_3\text{OD}$ )	MS [m/z; $(\text{M}+1)^+$ ]
32	 <p>[3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-clorofenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	8.85 (d, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 5.05 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.19 (m, 2H)	442

30 **Ejemplo 33: [3-((R)-6-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico**



**a) Tert-butil éster del ácido (R)-[5-(3-Amino-fenil)-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico**

Una solución de 740 mg (2.118 mmol) del tert-butil éster del ácido [5-(3-azido-fenil)-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico (Ejemplo 31 h) en 5 ml de THF y 5 ml de EtOH se agitó en la presencia de 35 mg de Pd-C al 10% bajo hidrógeno. Después de 3h la mezcla se filtró sobre celite, se concentró y cristalizó a partir de EtOAc/hexano para producir un sólido de color beige. El producto racémico se separó con HPLC preparativa en columna Chiralpak AD-H 250 x 4.6mm utilizando heptano/EtOH 1:1 como un eluyente. El compuesto deseado fue el enantiómero (R) de elución más lenta. TLC:  $R_f$  (Hexano/EtOAc 2:1) = 0.15. HPLC:  $R_{tH4}$  = 1.764 min; ESIMS  $[M+H]^+$  = 324.  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 360 MHz, señales anchas debido a la rotación impedida): 10.5 (br, 1H), 7.12 (br, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.59 (br d, 1 H), 4.8-4.0 (m, 8H), 1.48 (br s, 9H).

**b) Tert-butil éster del ácido ((R)-5-(3-[(5-Bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-fenil)-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico**

A una solución agitada a 0 °C de 105 mg (0.325 mmol) del tert-butil éster del ácido (R)- [5-(3-Amino-fenil)-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico, 72 mg (0.357 mmol) del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico, 57 mg (0.422 mmol) de HOAt y 82 mg (0.812 mmol) de  $Et_3N$  en 3 ml de DCM se le adicionaron 81 mg (0.422 mmol) de EDC.HCl. Después de 18 h la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua,  $NaHCO_3$  acuoso al 5% y salmuera. La cromatografía en sílica gel (hexano/EtOAc 3:1) dio el producto deseado como un sólido incoloro.

TLC:  $R_f$  (Hexano/EtOAc 2:1) = 0.31.

HPLC:  $R_{tH4}$  = 2.481 min; ESIMS  $[M+H]^+$  = 507/509(1Br);

$^1H$ -RMN (360 MHz,  $CDCl_3$ , solamente el rotámero principal): 9.80 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.77 (br s, 1 H), 7.73 (d, 1H), 7.35 (br, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 4.90-4.20 (m, 5H), 4.15 (d, 1H), 3.75 (br, 1H), 1.45 (br s, 9H).

**c) [3-((R)-5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico**

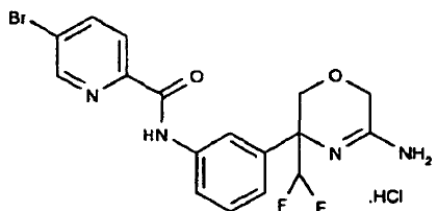
Una solución de 117 mg (0.231 mmol) de tert-butil éster del ácido ((R)-5-(3-[(5-bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-fenil)-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico en 2 ml de HCl 4N en dioxano se agitó a 45°C, durante la noche. La mezcla se concentró y cristalizó a partir de EtOAc/hexano para producir el compuesto base como cristales incoloros.

$R_f$  (DCM/[MeOH/ $NH_3$  acuoso, 25%; 9:1:0.1) = 0.15

HPLC:  $R_{tH3}$  = 2.786 min; ESIMS  $[M+H]^+$  = 407/409(1Br);

$^1H$  -RMN (600 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10.81 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.89 (d, 2H,  $CH_2F$ ), 4.62 (s, 2H), 4.10 (d, 1H), 4.01 (d, 1 H).

**Ejemplo 34: [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato**



**a) 1-(3-Bromo-fenil)-2,2-difluoro-etanona**

1-Bromo-3-iodo-benceno (22.5 g, 90 mmol, Aldrich) se disolvió en THF y se enfrió a -78°C. Se adicionó nBuLi (69.8 ml, 90 mmol) durante 15 minutos y la reacción se agitó, durante 30 min. a -78°C. Se adicionó gota a gota, etil éster del ácido difluoro-acético (16.59 ml, 153 mmol, Aldrich) y la agitación se continuó por 3 hrs. Después de terminar la reacción se inactivó mediante la adición de 329 ml de solución de HCl 2 M y reacción se calentó a r.t. Las fases se separaron y las fases acuosas se extrajeron con  $Et_2O$ . Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se

secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna automatizada (ciclohexano/acetato de etilo) para producir el compuesto base como un aceite de color amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.18 (s, 1 H), 8.02 (m, 2H), 7.61 (t, 1 H), 7.21 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>); GC/MS: 234 [(M+H)<sup>+</sup>].

5 **b) tert-butil éster del ácido [1-(3-Bromo-fenil)-2,2-difluoro-etilidene]-carbámico**

1-(3-Bromo-fenil)-2,2-difluoro-etanona (15.36 g, 65.4 mmol) y N-boc-imino(trifenil)fosforano (27.1 g, 71.9 mmol) se calentaron, durante 75 hrs en tolueno bajo N<sub>2</sub>. Después de terminar, los volátiles se retiraron bajo presión reducida y se le adicionaron 457 ml de hexano. La reacción se calentó a reflujo, se enfrió y el precipitado formado se separó por filtración. El filtrado se evaporó produciendo el producto en bruto que se purificó por columna cromatografía (ciclohexano/TBME). El aceite de color amarillo se obtuvo como producto. <sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.02 (m, 1 H), 7.85 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.20 (t, 1 H, CHF<sub>2</sub>); MS: 234 [(M+H-Boc)<sup>+</sup>].

10 **c) tert-butil éster del ácido [1-(3-bromo-fenil)-1-difluorometil-alil]-carbámico**

El tert-butil éster del ácido [1-(3-bromo-fenil)-2,2-difluoro-etilidene]-carbámico (9.09 g, 27.2 mmol) se disolvió en tolueno y se enfrió a -20°C bajo N<sub>2</sub>. Utilizando una bomba de jeringa, se adicionó bromuro de vinil magnesio (42.5 ml, 34.0 mmol) (1 eq. por hora). Después de 1.25 hrs no se dejó material inicial y 218 ml de solución de NH<sub>4</sub>Cl mediosaturada se adicionó a la reacción. El producto se extrajo con TBME. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna automatizada (ciclohexano/TBME) para producir el compuesto base como un aceite amarillento. <sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.81 (br, 1H, NH), 7.52 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 6.48 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 5.45 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 1.32 (s, 9H); MS: 362 [(M+H)<sup>+</sup>].

15 **d) Tert-butil éster del ácido [1-(3-bromo-fenil)-2,2-difluoro-1-hidroximetil-etil]-carbámico**

El tert-butil éster del ácido [1-(3-bromo-fenil)-1-difluorometil-alil]-carbámico (7.88 g, 21.76 mmol) se disolvió en 218 ml de diclorometano y 73 ml de metanol. Se adicionó NaHCO<sub>3</sub> (2.74 g, 32.6 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a -78°C. La solución se trató con O<sub>3</sub> durante 30 min., (hasta que la mezcla de reacción se volvió azul). El gas se detuvo y la agitación se continuó 15 minutos. La reacción se purgó con oxígeno y nitrógeno hasta que el color desaparece. Se adicionó NaBH<sub>4</sub> (2.47 g, 65.3 mmol) en tres porciones y la agitación se continuó 30 min., a -78°C. La reacción se calentó a 0°C y se vertió en 435 ml de solución de HCl 1M. El producto se extrajo con TBME. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto base como un aceite de color verdoso. <sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.49 (m, 2H), 7.38 (br, 1H, NH), 7.32 (m, 2H), 6.37 (t, 1 H, CHF<sub>2</sub>), 5.20 (br, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 3.86 (br, 1H), 1.32 (s, 9H); MS: 366 [(M+H)<sup>+</sup>].

20 **e) 2-Amino-2-(3-bromo-fenil)-3,3-difluoro-propan-1-ol clorhidrato**

El tert-butil éster del ácido [1-(3-bromo-fenil)-2,2-difluoro-1-hidroximetil-etil]-carbámico (8.408 g, 22.96 mmol) se disolvió en 105 ml de HCl 4N en dioxano. La reacción se agitó, durante 45 min. Después de terminar, los volátiles se retiraron bajo presión reducida para producir un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.30 (br, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 7.85 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 6.63 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 6.03 (br, 1H), 4.05 (m, 2H); MS: 266 [(M+H)<sup>+</sup>].

25 **f) N-[1-(3-Bromo-fenil)-2,2-difluoro-1-hidroximetil-etil]-2-cloro-acetamida**

2-Amino-2-(3-bromo-fenil)-3,3-difluoro-propan-1-ol clorhidrato (6.5 g, 24.43 mmol) se depositó entre 60 ml de solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M y 60 ml de diclorometano y se enfrió a 0°C, bajo fuerte agitación. A continuación, cloruro de cloroacetilo (2.94 ml, 36.6 mmol), se diluido en 8 ml de diclorometano, se adicionó gota a gota a la solución bifásica. Después de que la adición se completa, la reacción se agitó, durante 30 minutos a r.t. Después de terminar, se le adicionaron 10 ml de MeOH y la agitación se continuó 10 minutos. A continuación, se adicionaron TBME y agua. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con TBME. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto base como un sólido de color blanco crema. <sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.72 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 6.48 (t, 1 H, CHF<sub>2</sub>), 5.39 (t, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.10 (s, 2H); MS: 342 [(M+H)<sup>+</sup>].

30 **g) 5-(3-Bromo-fenil)-5-difluorometil-morfolin-3-ona**

La N-[1-(3-Bromo-fenil)-2,2-difluoro-1-hidroximetil-etil]-2-cloro-acetamida (8.10 g, 23.65 mmol) y el tert-butóxido potasio (5.31 g, 47.3 mmol) se calentaron a 95°C en 118 ml de tert-butanol, durante 30 minutos. Después de terminar, se adicionó agua y la reacción se evaporó. El residuo se colocó entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fases orgánicas se lavaron con agua y

salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto base como un sólido de color blanco crema. <sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.13 (s, 1H, NH), 7.78 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 6.48 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.28 (d, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.92 (m, 1H); MS: 306 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### h) 5-(3-Bromo-fenil)-5-difluorometil-morfolina-3-ona

5 5-(3-Bromo-fenil)-5-difluorometil-morfolin-3-ona (6.10 g, 19.93 mmol) se disolvió en 63 ml de piridina seca, y se  
 10 adició P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (5.32 g, 23.91 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 hrs. Después de terminar, la mezcla se  
 depositó entre acetato de etilo y solución HCl 1N. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 1N,  
 solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se  
 concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto base como un sólido de color blanco crema. <sup>1</sup>H-RMN  
 (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.60 (s, 1H, NH), 7.80-7.35 (m, 4H), 6.54 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.45 (m, 2H), 4.28 (d, 1H), 4.12 (d,  
 1H); MS: 322 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### i) 5-(3-Bromo-fenil)-5-difluorometil-6,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina

15 5-(3-Bromo-fenil)-5-difluorometil-morfolina-3-ona (7.49 g, 23.25 mmol) se disolvió en 36 ml de NH<sub>3</sub> 7N en metanol y  
 se agitó a temperatura ambiente, durante 18 h. Después de terminar, los volátiles se retiraron bajo presión reducida  
 para producir el compuesto base. <sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.80 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 6.25 (br,  
 2H, NH<sub>2</sub>), 6.04 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.15-3.90 (m, 2H), 3.72 (d, 1H), 3.45 (d, 1H); MS: 305 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### j) Tert-butil éster del ácido [5-(3-bromo-fenil)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico

20 5-(3-Bromo-fenil)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina (6.12 g, 20.06 mmol) se disolvió en 100 ml de  
 ACN bajo N<sub>2</sub> a 0°C. A continuación, se adicionaron Boc<sub>2</sub>O (5.69 g, 26.1 mmol), DIPEA (5.25 ml, 30.1 mmol) y DMAP  
 (0.25 g, 2.01 mmol) y el baño de hielo se retiró. La reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 90 min.  
 Después de terminar, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fases orgánicas se lavaron  
 con HCl 1N, sol. saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión  
 reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna automatizada (ciclohexano/TBME) para producir el  
 25 compuesto base como un sólido de color parduzco. <sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.97 (s, 1H, NH), 7.80 (s, 1H),  
 7.55 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 6.17 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.62 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 1.45 (s, 9H); MS:  
 405 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### k) Tert-butil éster del ácido [5-(3-azido-fenil)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico

30 El tert-butil éster del ácido [5-(3-Bromo-fenil)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico (2.25, 5.55  
 mmol), azida de sodio (2.89 g, 44.4 mmol), ascorbato de sodio (0.440 g, 2.22 mmol), yoduro de cobre (0.423 g, 2.22  
 mmol) y rac-trans-N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (0.790 g, 5.55 mmol) se disolvieron en etanol (76.6 ml) y  
 agua (33.0 ml). La mezcla se agitó bajo N<sub>2</sub> a 70°C, durante 30 minutos. Después de terminar, se adicionaron  
 hexano/acetato de etilo 1/1 y la mezcla de reacción se filtró sobre sílica gel. El filtrado se evaporó y el residuo se  
 purificó por cromatografía en sílica gel (ciclohexano/TBME 9/1 para obtener azida, más tarde hexano/acetato de etilo  
 2/1 a 1/1 para obtener anilina como subproducto) para producir el compuesto base. <sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.42  
 35 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 5.97 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.80 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 1.55 (s,  
 9H); MS: 368 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### l) Tert-butil éster del ácido [5-(3-Amino-fenil)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico

40 Una solución de tert-butil éster del ácido [5-(3-azido-fenil)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico  
 (1.71 g, 4.65 mmol) en 22 ml de etanol y 12 ml de THF se hidrogenó con Pd/C (10%) (3 hrs, r.t.) La mezcla se filtró a  
 través de Celite, y el filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (ciclohexano/acetato  
 de etilo) para producir el compuesto base como un sólido incoloro.

<sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.22 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 5.95 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.92 (m, 1H),  
 4.73 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 1.53 (s, 9H); MS: 342 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### m) tert-butil éster del ácido [5-{3-[(5-bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-fenil}-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico

45 El tert-butil éster del ácido [5-(3-Amino-fenil)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico y el ácido 5-  
 bromo-piridina-2-carboxílico se acoplaron de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 51 m). <sup>1</sup>H-RMN  
 (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.92 (s, 1H, NH), 8.73 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.31 (m,  
 1H), 5.92 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.84 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 1.52 (s, 9H); MS: 525 [(M+H)<sup>+</sup>].

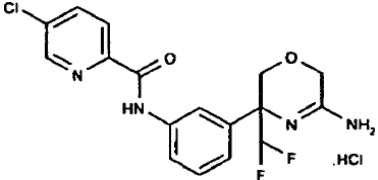
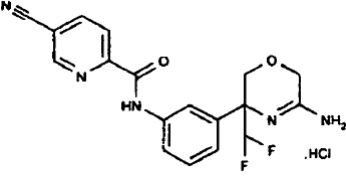
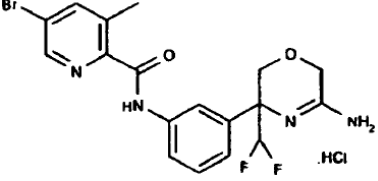
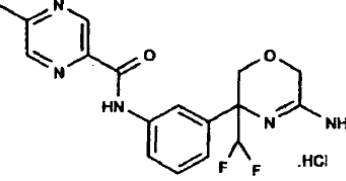


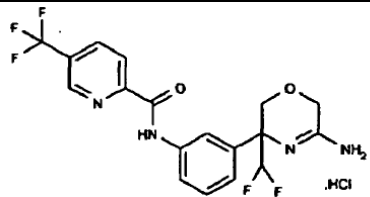
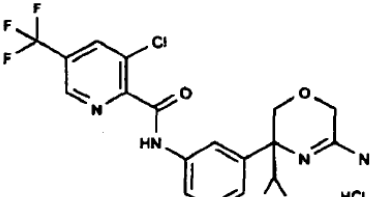
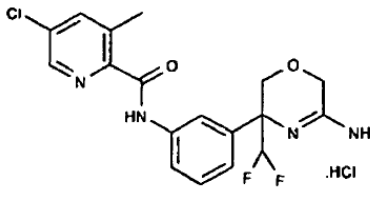
**n) [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato**

5 El tert-butil éster del ácido (5-{3-[(5-Bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-fenil}-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico se desprotegió de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 51). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.85 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.65 (br, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.67 (br, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.70 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.63 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.05 (m, 1H); MS: 425 [(M+H)<sup>+</sup>].

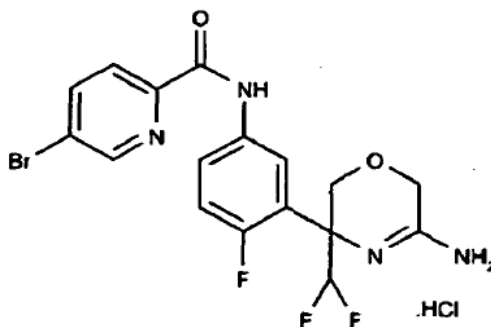
**Ejemplos 35 a 41:** Los compuestos enumerados en la Tabla 3, se prepararon mediante un procedimiento análogo al utilizado en el ejemplo 34.

Tabla 3

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
35	 <p>[3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.78 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.22 (m, 2H), 8.04 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.74 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.67 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.08 (m, 1H)	381
36	 <p>[3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.93 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.73 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.68 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.07 (m, 1H)	372
37	 <p>[3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.13 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.71 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.65 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 2.58 (s, 3H)	439
38	 <p>[3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.13 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.71 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.65 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 2.58 (s, 3H)	362

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
39	 <p>[3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.1 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.72 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.68 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.08 (m, 1 H)	415
40	 <p>[3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.1 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.73 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.68 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.10 (m, 1H)	449
41	 <p>[3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.18 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.71 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.67 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 2.58 (s, 3H)	395

**Ejemplo 42: [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)- 4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato**



5 a) 1-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-etanona

Una solución de 17.78 ml (126 mmol) diisopropil amina en 375 ml de THF se enfrió a -78°C. Una solución 1.6 M de BuLi en hexanos (79 ml, 126 mmol) se adicionó gota a gota. Después de 15 minutos, se adicionaron gota a gota 20

g de 4-bromo-1-fluoro benceno (114 mmol), mientras que se mantiene la temperatura por debajo de -60°C. Después de agitar, durante 2.5 h a -70°C, se adicionaron 13.22 ml de acetato de etilo difluoro. La mezcla se calentó a -40°C y a continuación se inactivó vertiendo la mezcla sobre HCl 1M. La mezcla se extrajo con ligroína, se secó con MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, se concentró y purificó por cromatografía de columna (sílica gel; hexano/5-15% de TBME) para producir el producto deseado como un líquido de color amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 8.09 (dd, 1 H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.17 (t, 1H), 6.45 (t, 1 H, CHF<sub>2</sub>)

**b) Tert-butil éster del ácido 1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1-difluorometil-alil]-carbámico**

Una mezcla de 16 g (63.2 mmol) de 1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-etanona y 26.3 g (69.6 mmol) de N-tertbutiloxycarbonil-trifeniliminofosforano se calentó a 90°C en tolueno, durante 18 h. La mezcla se trituró con hexano y se filtró para retirar el óxido de trifenilfosfina. El filtrado se purificó por cromatografía en sílica gel ((hexano/1-5% de TBME) para producir 11.37 g (32.3 mmol) del producto deseado como un aceite de color amarillo ligeramente impuro. TLC: Rf (Hexano/EtOAc 6:1) = 0.65.

El producto se disolvió en 100 ml de THF y se enfrió a -78°C. Se adicionó gota a gota bromuro de vinilmagnesio (48 ml de una solución 1M en THF), mientras que la temperatura de reacción no se dejó exceder -60°C. La mezcla se agitó a -70°C, durante 1h antes se dejó calentar a 0°C. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso al 10% y se extrajo con TBME. La capa orgánica se lavó con salmuera, se trató con carbón activado y MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y se filtró sobre celite. El filtrado se concentró y cristalizó a partir de hexano para producir el producto deseado como cristales incoloros.

HPLC: Rt<sub>H1</sub> = 3.575 min; ESIMS [M+Na]<sup>+</sup> =402/404(1 Br):

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 7.57 (dd, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.49 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 6.21 (dd, 1H), 5.59 (d, 1H), 5.40 (dd, 1H), 5.25 (br, 1H), 1.40 (br s, 9H).

**c) Tert-butil éster del ácido [1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2,2-difluoro-1-hidroximetil-etil]carbámico**

Una suspensión de 10.99 g (28.9 mmol) de tertbutil éster del ácido 1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1-difluorometil-alil]-carbámico y 3.84 g (43.4 mmol) carbonato de hidrógeno de sodio en 200 ml de DCM y 80 ml de MeOH se enfrió a -78°C. Una mezcla de O<sub>3</sub> en oxígeno gaseoso se introdujo hasta que el color azul persistió. El exceso de ozono se retiró mediante burbujeo a través de oxígeno gaseoso, durante 10 minutos. Se adicionó NaBH<sub>4</sub> (2.187 g, 57.8 mmol) como un sólido en tres porciones. La mezcla se agitó 10 min a -78°C y a continuación se dejó calentar a 0°C. Después de 30 min, la mezcla se vertió sobre HCl 1N enfriado con hielo y se extrajo con TBME. La fase orgánica se lavó con HCl 1N, salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y se evaporó. El producto en bruto se cristalizó a partir de hexano para producir el producto deseado como cristales incoloros.

TLC: Rf (Hexano/EtOAc 4:1) = 0.29.

HPLC: Rt<sub>H1</sub> = 3.000 min; ESIMS [M+Na]<sup>+</sup> =406/408(1 Br);

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 360 MHz): 7.60-7.49 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.180 (dd, 1H), 6.49 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 5.27 (br s, 1H), 3.90 (br s, 2H), 1.35 (br s, 9H).

**d) N-[1-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-2,2-difluoro-1-hidroximetil-etil]-2-cloroacetamida**

Una suspensión de 10.22 g (26.6 mmol) de tert-butil éster del ácido [1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2,2-difluoro-1-hidroximetil-etil]-carbámico en 133 ml de HCl 4N en dioxano se agitó, durante dos h a r.t. La mezcla se evaporó para producir la sal clorhidrato del 2-amino-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-3,3-difluoro-propan-1-ol.

HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 2.550 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> =284,286(1 Br);

El producto en bruto se recogió en 63 ml de DCM y 63 ml de soda acuosa al 10% y se agitó vigorosamente con enfriamiento con hielo. Se adicionó gota a gota, una solución de 3.34 ml (42 mmol) de cloruro de cloroacetilo en 10 ml de DCM. El baño de hielo se retiró y la agitación se continuó 1 h. La mezcla se diluyó con TBME y agua. La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y se purificó, mediante cromatografía en sílica gel (hexano/25-33% de EtOAc) para producir el producto deseado como una resina ligeramente impura.

HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 3.336 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> =360/362/364 (1 Br, 1 Cl);

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 360 MHz): 8.78 (s, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H), 6.53 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 5.43 (t, 1 H), 4.27-4.02 (m, 4H).

**e) 5-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-morfolin-3-ona**

Una solución de 9.59 g (26.2 mmol) N-[1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2,2-difluoro-1-hidroximetil-etil]-2-cloroacetamida en 134 ml de t-butanol se trató con 3.58 g de KOtBu. La mezcla se calentó a reflujo, durante 3h. Después del enfriamiento, la mezcla se diluyó con EtOAc y HCl 1N. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, se filtró y se evaporó. El producto se obtuvo como cristales incoloros (TBME/hexano). TLC: R<sub>f</sub> (Hexano/EtOAc 2:1) = 0.29.

HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 2.950 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 324/326(1 Br);

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 7.61-7.55 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.80 (br, 1H), 6.35 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.37-4.17 (m, 4H).

**f) 5-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-morfolina-3-tiona**

Una mezcla de 7.34 g (22.65 mmol) de 5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-morfolin-3-ona y 5.19 g (12.46 mmol) de reactivo de Lawesson en 73 ml de THF se sometió a reflujo, durante 1h. La mezcla se concentró y cristalizó a partir de DCM/hexano y se recrystalizó a partir de EtOH para producir el producto deseado como cristales incoloros.

HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 3.370 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 340/342(1Br);

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 360 MHz): 11.40 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.35 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.50 (d, 1 H), 4.44 (d, 1 H), 4.29 (d, 1 H), 4.10 (d, 1 H).

**g) 5-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina**

Una solución de 6.14 g (18.05 mmol) de 5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-morfolina-3-tiona en 77 ml de NH<sub>3</sub> 7M/MeOH se agitó a rt, durante 6h. La mezcla evaporada y purificada se sometió a cromatografía en sílica gel (DCM/1-5% MeOH seguido por DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> acuoso 95:4.5:0.5) para producir el producto deseado como resina de color amarillento.

HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 2.477 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 323/325(1Br);

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 360 MHz): 7.99 (dd, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.31 (br, 2H), 6.12 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.25 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.75 (d, 1H).

**h) Tert-butil éster del ácido [5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico**

A una solución enfriada con hielo de 6.38 g (19.75 mmol) de 5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina en 100 ml de THF se le adicionaron 5.60 g (25.67 mmol) de Boc<sub>2</sub>O y 5.17 ml (29.6 mmol) de DIPEA. La mezcla se agitó, durante 4h a r.t. A continuación, la mezcla se diluyó con TBME y se lavó con 5% acuoso NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en sílica gel (hexano/ 5-20% de EtOAc) dio el producto deseado como un sólido incoloro.

TLC: R<sub>f</sub> (Hexano/EtOAc 9:1) = 0.27.

HPLC: Rt<sub>H1</sub> = 3.299 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 423/425(1Br);

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 7.81 (dd, 1H), 7.50-7.44 (m, 1 H), 7.00 (dd, 1H), 6.12 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.83 (d, 1H), 4.60 (d, 1 H), 4.37 (dd, 1 H), 3.94 (d, 1H), 1.52 (s, 9H).

**i) Tert-butil éster del ácido [5-(5-azido-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico**

A una solución de 7.27g (17.18 mmol) del tert-butil éster del ácido [5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico y 2.443 g (17.18 mmol) de trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina en 237 ml de EtOH se le adicionó una solución de 8.93 g (137 mmol) de azida de sodio y 1.361 g (6.87 mmol) de ascorbato de sodio en 102 ml de agua. La mezcla se desgasificó y se llevó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se adicionó CuI (1.309 g, 6.87 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C. La suspensión formada inicialmente se convirtió en una solución azul homogénea. La mezcla se enfrió a rt, se diluyó con agua y TBME. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O.

El producto en bruto se purificó por cromatografía en sílica gel (hexano/5-8% de TBME) para producir el producto deseado como un sólido incoloro.

HPLC:  $R_{tH1}$  = 3.173 min; ESIMS  $[M+H]^+$  = 386;

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz, señales ampliadas debido a los rotámetros): 7.39-7.44 (m, 1 H), 7.15-7.06 (m, 1H), 7.05-6.98. (m, 1 H), 6.14 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.80 (d, 1 H), 4.60 (d, 1 H), 4.39 (d, 1 H), 3.97 (d, 1H), 1.52 (s, 9H).

**j) Tert-butil éster del ácido [5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico**

Una solución de 4.89 g (12.69 mmol) del tert-butil éster del ácido [5-(5-azido-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico en 64 ml de EtOH y 17 ml de THF se trató con 1.1 g de Pd-C al 10% y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que se ha consumido el material inicial. La mezcla se diluyó con DCM y se filtró sobre celite. El producto se purificó por cromatografía en sílica gel (hexano/25-50% de EtOAc) para producir el producto deseado como espuma incolora.

HPLC:  $R_{tH3}$  = 2.778 min; ESIMS  $[M+H]^+$  = 360;

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz, espectro no interpretable debido a los rotámetros): 7.1-6.1 (m, ~4H), 5.0-4.9 (m, ~4H), 1.52 (br s, 9H).

**k) Tert-butil éster del ácido (5-{5-[(5-bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico**

A una solución de 325 mg (0.952 mmol) tert-butil éster del ácido [5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico, 212 mg (1.047 mmol) del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico, 168 mg (1.238 mmol) HOAt y 0.34 ml (2.38 mmol) de Et<sub>3</sub>N en 5 ml de DCM, se le adicionaron 237 mg (1.24 mmol) de EDC.HCl. La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, HCl 1N, salmuera y NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5%. La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O, se filtró y purificó por cromatografía en sílica gel (hexano /14-18% de EtOAc) para producir el producto deseado como espuma incolora.

TLC: R<sub>f</sub> (Hexano EtOAc 3:1) = 0.35.

HPLC:  $R_{tH1}$  = 3.127 min; ESIMS  $[M+H]^+$  = 525/527(1Br);

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 9.90 (br s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.47 (t, 1 H), 7.38-7.28 (m, 3H), 5.92 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.87 (d, 1 H), 4.67 (d, 1H), 4.6-4.45 (br, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 1.56 (br s, 9H).

**l) [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico**

Una solución de 100 mg (0.184 mmol) del tert-butil éster del ácido (5-{5-[(5-bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluorofenil}-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico en 1.4 ml de HCl 4N en dioxano se agitó a 50°C. Después de 15 min, se adicionaron 0.3 ml de HCl 3N en MeOH y la solución ahora homogénea se agitó, durante 3 h. La mezcla se concentró y cristalizó a partir de EtOH/TBME para producir el compuesto base.

HPLC:  $R_{tH3}$  = 2.857 min; ESIMS  $[M+H]^+$  = 443/445;

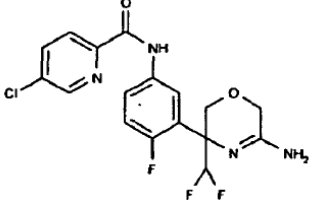
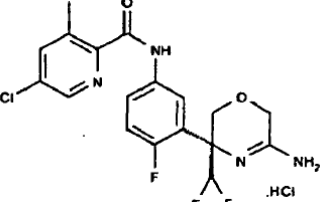
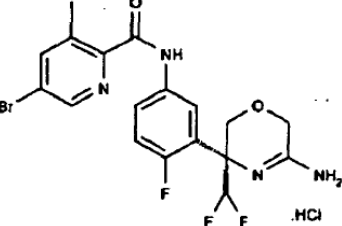
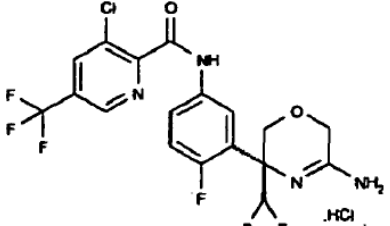
<sup>1</sup>H -RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.93 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.35 (d, 1 H), 8.11-8-06 (m, 3H), 7.39 (t, 1 H), 6.79 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.70 (d, 1 H), 4.64 (d, 1 H), 4.34 (d, 1H), 4.17 (d, 1H).

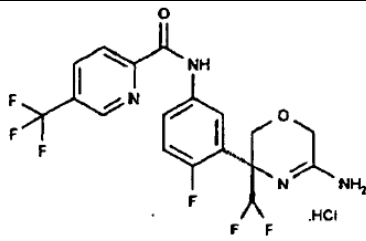
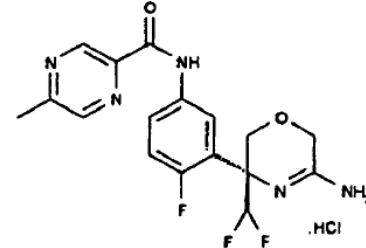
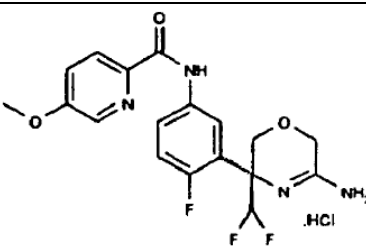
**Ejemplos 43 a 49:** Los compuestos enumerados en la Tabla 4 se prepararon mediante un procedimiento análogo al usado en el ejemplo 42.

Para los compuestos enantioméricamente puros del precursor racémico tert-butil éster del ácido [5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico (ejemplo 42j)) se separó a través de HPLC preparativa en columna Chiralpak AD-H 250 x 4.6 mm usando CO<sub>2</sub> supercrítico/EtOH 9:1 como eluyente. El compuesto deseado fue el enantiómero (R) de elución más lenta. El exceso enantiomérico = 99,7%;  $[\alpha]_D = -109,7^\circ$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

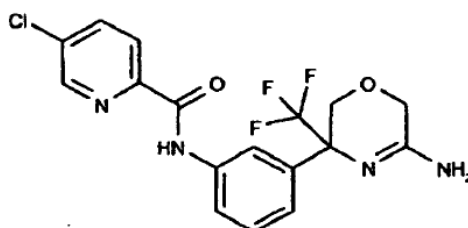
45

Tabla 4

Ejemplo	Compuesto	1H-RMN ( $\delta$ ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
43	 <p data-bbox="347 663 810 741">[3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico</p>	10.95 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.80 (s y s, 2H), 8.22 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.10-8.06 (m, 2H), 7.39 (t, 1H), 6.78 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.72 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.18 (d, 1H).	399
44	 <p data-bbox="347 1032 810 1133">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.78 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 6.78 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.72 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.21 (d, 1H).	413
45	 <p data-bbox="347 1447 810 1547">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.64 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 6.78 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.75 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.17 (d, 1H).	457
46	 <p data-bbox="347 1877 810 1977">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.05 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.90-8.84 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 6.78 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.69 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.17 (d, 1H).	467

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
47	 <p>[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.02 (s, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 9.15 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.12-8.06 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 6.78 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.70 (d, 1 H), 4.60 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.18 (d, 1H). (d, 1H), (d, 1H).	433
48	 <p>[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.00 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.73 (d y d, 2H), 8.14-8.10 (m, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 6.78 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.70 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 2.56 (s, 3H).	380
49	 <p>[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.99 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.10-8.14 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.78 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.72 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.17 (d, 1H), 3.44 (s, 3H).	395

**Ejemplo 50:** [3-(5-Amino-3-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico



5 a) éster etílico del ácido 2-(3-bromo-fenil)-2-tert-butoxicarbonilamino-3,3,3-trifluoro-propiónico

Una solución de 5.66 g (20 mmol) de 1-bromo-3-yodo-benceno en 25 ml de THF se agitó a -20°C. Se adicionó una solución 1.82 M de cloruro de isopropilmagnesio (12.1 ml, 22.0 mmol) en THF y la mezcla se agitó 1 h a 0°C. La mezcla se enfrió a -78°C y se adicionó una solución de 5.38 g (20 mmol) de éster etílico del ácido 2-[(E)-tert-butoxicarbonilimino]-3,3,3-trifluoro-propiónico en 50 ml de THF, durante un periodo de 2h. Después de 20 min la mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso al 5%. La mezcla se extrajo con TBME. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. La purificación a través de cromatografía en sílica gel (c-hexano/0-14% de EtOAc) dio el producto deseado como una resina incolora.

TLC: R<sub>f</sub> (Hexano/EtOAc 6:1) = 0.37.

HPLC: R<sub>tH1</sub> = 3.704 min; ESIMS [M+Na]<sup>+</sup> = 448/450(1Br);

<sup>1</sup>H-RMN (EDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 7.69 (s, 1 H), 7.57(d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.31 (t, 1H), 5.70 (br s, 1H), 4.37 (q, 2H), 1.42 (br s, 9H), 1.30 (t, 3H).

#### b) Tert-butil éster del ácido [1-(3-bromo-fenil)-2,2,2-trifluoro-1-hidroximetil-etil]-carbámico

A una solución agitada a -7 °C de 5g (11.73 mmol) de éster etílico del ácido 2-(3-bromo-fenil)-2-tert-butoxicarbonilamino-3,3,3-trifluoropropiónico en 50 ml de tolueno se le adicionaron 58.7 ml de una solución 1.7M de DibalH en tolueno. La mezcla se agitó durante la noche a r.t y se inactivó con una solución de ácido tartárico acuoso. La mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y se evaporó. La purificación a través de cromatografía en sílica gel (c-hexano/15-50% de TBME) dio el producto deseado como una resina incolora.

TLC: R<sub>f</sub> (Hexano/EtOAc 3:1) = 0.35

HPLC: R<sub>tH1</sub> = 3.155 min; ESIMS [M+Na]<sup>+</sup> = 406/408(1Br);

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 7.54 (s, 1H), 7.45(d, 1H), 7.35 (d, 1 H), 7.23 (t, 1H), 5.38 (s, 1 H), 4.28-4.12 (m, 3H), 1.38 (br s, 9H).

#### c) éster etílico del ácido [2-(3-bromo-fenil)-2-tert-butoxicarbonilamino-3,3,3-trifluoro-propoxi]-acético

Con el uso de una bomba de jeringa, se adicionó una solución de 1.87 ml (15.17 mmol) de diazoacetato de etilo en 8 ml de DCM a una solución agitada de 2.01 g (5.23 mmol) de tertbutil éster del ácido [1-(3-bromo-fenil)-2,2,2-trifluoro-1-hidroximetil-etil]-carbámico y 46 mg (0.105 mmol) de Rh<sub>2</sub> (OAc)<sub>2</sub> en 34 ml de DCM durante un periodo de 3.5h. Después de 30 min la mezcla se evaporó y se sometió a cromatografía en sílica gel (c-hexano/ 0-20% de TBME) para producir el producto deseado contaminado con un oligómero de éster diazo.

HPLC: R<sub>tH1</sub> = 3.752 min; ESIMS [M+Na]<sup>+</sup> = 492/494(1 Br);

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 7.67 (s, 1H), 7.51(d, 1 H), 7.46 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.28 (s, impureza), 6.05 (br s, 1 H), 4.35-4.10 (m, 5H), 3.85 (br, 1H), 1.40 (br s, 9H), 1.35 (t, 3H).

#### d) éster etílico del ácido [2-amino-2-(3-bromo-fenil)-3,3,3-trifluoro-propoxi]-acético

Una solución de 1.4 g (2.47 mmol) de éster etílico del ácido [2-(3-bromo-fenil)-2-tert-butoxicarbonilamino-3,3,3-trifluoro-propoxi]-acético en 5 ml de DCM se trató con 3.74 ml de HCl 4N/dioxano. Después de reposar durante la noche la mezcla se evaporó, se recogió en EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 10%. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificó, mediante cromatografía en sílica gel (c-hexano/10-15% de EtOAc) para producir el producto deseado como una resina incolora.

TLC: R<sub>f</sub> (Hexano/EtOAc 3:1) = 0.30.

HPLC: R<sub>tH1</sub> = 2.316 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 370/372(1 Br);

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 7.77 (s, 1 H), 7.51 (d, 1H), 7.43 (d, 1 H), 7.19 (t, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.98 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 1.21 (t, 3H).

#### e) 5-(3-Bromo-fenil)-5-trifluorometil-morfolin-3-ona

Una solución de 598 mg (1.616 mmol) de éster etílico del ácido [2-amino-2-(3-bromo-fenil)-3,3,3-trifluoro-propoxi]-acético en 5.4 ml de tolueno y 2.7 ml TFA se calentó a temperatura de reflujo, durante 5h. La mezcla enfriada se



evaporó, se recogió en EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5%, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para producir el compuesto base esencialmente puro como un sólido incoloro.

TLC: R<sub>f</sub> (Hexano/EtOAc 3:1) = 0.13.

HPLC: R<sub>tH1</sub> = 2.099 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 324/326(1Br);

- 5 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 7.68 (s, 1 H), 7.63(d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.25 (d, 1 H), 3.95 (d, 1H).

**f) Tert-butil éster del ácido [6-(3-Amino-fenil)-6-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico**

El compuesto base se obtuvo por los métodos descritos, durante las conversiones de 42e) a 42j)). TLC: R<sub>f</sub> (Hexano/EtOAc 1:1) = 0.16.

- 10 HPLC: R<sub>tH4</sub> = 2.214 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 360;

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 360 MHz): 7.00 (t, 1H), 6.86 (s, 1 H), 6.78 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.40 (d, 1 H), 4.03 (d, 1H), 3.88 (d, 1H).

**g) Tert-butil éster del ácido (6-(6-[(6-cloro-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico**

- 15 A una solución de 56 mg (0.156 mmol) del tert-butil éster del ácido [5-(3-Amino-fenil)-5-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico, 27 mg (0.171 mmol) del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico, 27.6 mg (0.203 mmol) de HOAt y 0.054 ml (0.39 mmol) de Et<sub>3</sub>N en 1 ml de DCM se le adicionaron 33 mg (0.171 mmol) de EDC.HCl. Después de 18 h la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, HCl 1N, salmuera y NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5%. La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O, se filtró y purificó por cromatografía en sílica gel (hexano /14-18% de EtOAc) para producir el producto deseado como espuma incolora.
- 20

TLC: R<sub>f</sub> (Hexano/EtOAc 3:1) = 0.34.

HPLC: R<sub>tH4</sub> = 2.871 min; ESIMS [M+Na]<sup>+</sup> = 521/523(10);

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 8.51 (d, 1 H), 8.19 (d, 1H), 7.85-7.80 (m, 3H), 7.36 (t, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 4.68 (d, 1 H), 4.57 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 1.50 (br s, 9H).

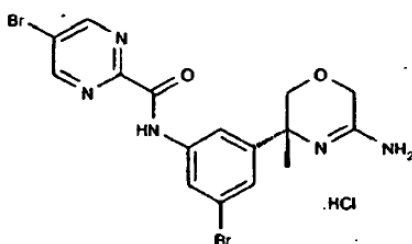
- 25 **h) [3-(5-Amino-3-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico**

- Una solución de 68 mg (0.136 mmol) del tert-butil éster del ácido (5-[5-[(5-cloro-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil]-5-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico en 2 ml de HCl 4N en dioxano se agitó a 40°C, durante la noche. La mezcla se concentró y cristalizó a partir de EtOAc/hexano para producir el compuesto base como cristales incoloros.
- 30

HPLC: R<sub>tH3</sub> = 2.927 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 399/401(1Cl);

<sup>1</sup>H -RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.60 (s, 1 H), 8.19 (dd, 1 H), 8.14 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.12 (d, 1 H), 4.04 (d, 1H), 3.94 (d, 1 H), 3.93 (d, 1H).

- 35 **Ejemplo 51: [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)5-bromo-fenil]-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico clorhidrato**



**a) 1-(3-Bromo-5-nitro-fenil)-etanol**

Una solución de  $\text{TiCl}_4$  (9.48 g, 50 mmol) y bromuro de metil magnesio (20.80 ml, 52 mmol, solución 2.5 M en THF) en THF (400 ml) se agitó a  $-30^\circ\text{C}$ , cuando se adicionó 3-bromo-5-nitro-benzaldehído (9.20 g, 40 mmol) como sólido. La mezcla se agitó, durante 1 h a  $-30^\circ\text{C}$ . Como la reacción no se completó, la reacción se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  y se adicionaron 0.65 eq. de bromuro de metil magnesio y 0.625 eq. de  $\text{TiCl}_4$  y se continuó la agitación a  $-30^\circ\text{C}$ . Este procedimiento se repitió de nuevo para adicionar 0.325 eq. de bromuro de metil magnesio y 0.313 eq. de  $\text{TiCl}_4$ . Después de completar la conversión, la reacción se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  y se inactivó mediante la adición de 500 ml de agua fría. Se adicionaron 500 ml de diclorometano y la reacción se dejó calentar a r.t. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se combinaron y secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Los volátiles se retiraron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna automatizada (ciclohexano/acetato de etilo) produciendo el compuesto base como un aceite amarillento.  $^1\text{H-RMN}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.20 (s, 1 H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.95 (q, 1 H), 1.45 (d, 3H).

**b) 1-(3-Bromo-5-nitro-fenil)-etanova**

Se disolvió el 1-(3-bromo-5-nitro-fenil)-etanol (12.84 g, 52.2 mmol) en dioxano (245 ml) y se adicionó dióxido de manganeso (31.8 g, 365 mmol). La reacción se sometió a reflujo, durante 17 hrs. La reacción se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida produciendo el compuesto base como un sólido de color amarillo.  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.64 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.53 (s, 1H), 2.70 (s, 3H); GC/MS: 243 [(M) $^+$ ].

**c) [1-(3-bromo-5-nitro-fenil)-et-(E)-ilideno]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico**

1-(3-Bromo-5-nitro-fenil)-etanova (11.6 g, 47.5 mmol), (R)-(+)-tert-butanosulfínamida (6.34 g, 52.3 mmol) y  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (24.64 ml, 119 mmol) se mezclaron en 62 ml de THF y se sometieron a reflujo, durante 2.5 hrs. La reacción se enfrió y se inactivó cuidadosamente mediante la adición de hielo y agua. El precipitado de color blanco se separó por filtración y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se combinaron y secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Los volátiles se retiraron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna automatizada (ciclohexano/acetato de etilo) produciendo el compuesto base como aceite de color amarillo.  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.58 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.24 (s, 9H); MS: 347 [(M+H) $^+$ ];  $[\alpha]_D^{25} = +54.5^\circ$  (c = 0.481% en cloroformo).

**d) [(R)-(3-bromo-5-nitro-fenil)-ciano-metil-metil]-amida del ácido 2-Metil-propano-2-sulfínico**

La sulfoxiimina de la etapa previa (12.48 g, 35.9 mmol) y  $\text{CsF}$  (6.01 g, 39.5 mmol) se disolvieron en hexano (287 ml) y THF (72 ml) y se enfrió a  $-50^\circ\text{C}$ . Se adicionó gota a gota  $\text{TMSCN}$  (3.92 g, 39.5 mmol) y la reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$ , durante 4 h. La reacción se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  y se inactivó mediante la adición de 720 ml de solución  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturada. El producto se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se combinaron y secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Los volátiles se retiraron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna automatizada (ciclohexano/acetato de etilo) produciendo el compuesto base como un sólido de color marrón claro.  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.43 (s, 2H), 8.13 (s, 1 H), 4.19 (s, NH, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); MS: 374 [(M+H) $^+$ ];  $[\delta]_D^{25} = +3.2^\circ$  (c = 0.497% en cloroformo).

**e) ácido (R)-2-amino-2-(3-bromo-5-nitro-fenil)-propiónico clorhidrato**

La [(R)-(3-bromo-5-nitro-fenil)-ciano-metil-metil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (4.87 g, 13.0 mmol) se suspendió en 215 ml de  $\text{HCl}$  conc. (12.1 M) y se sometió a reflujo, durante 4 hrs. Se adicionó tolueno dos veces y los volátiles se retiraron bajo presión reducida produciendo un sólido de color blanco crema.  $^1\text{H-RMN}$  (360 MHz,  $\text{MeOD}$ ): 8.60 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 2.05 (s, 3H); MS: 289 [(M+H) $^+$ ].

**f) (R)-2-Amino-2-(3-bromo-5-nitro-fenil)-propan-1-ol**

Se suspendió el ácido (R)-2-Amino-2-(3-bromo-5-nitro-fenil)-propiónico (8.41 g, 25.8 mmol) en THF abs. (39 ml) y se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se adicionó  $\text{BH}_3$  en THF (103 ml, 103 mmol, 1M en THF) y la reacción se agitó a r.t., durante 1 hr. La reacción se vertió sobre  $\text{NaHCO}_3$  (sólido, 26 g, 12 eq.), 78 g de hielo y 155 ml de acetato de etilo y se agitó, durante 20 min. a r.t. Las fases se separaron. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se combinaron y secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Los volátiles se retiraron bajo presión reducida produciendo el compuesto base como aceite de color marrón.  $^1\text{H-RMN}$  (360 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.40 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 4.95 (t, 1 H), 3.55 (m, 1 H), 3.38 (m, 1H), 1.33 (s, 3H); MS: 275 [(M+H) $^+$ ].

**g) N-[(R)-1-(3-Bromo-5-nitro-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-2-cloro-acetamida**

(R)-2-Amino-2-(3-bromo-5-nitro-fenil)-propan-1-ol (6.27 g, 22.79 mmol) se disolvió en DMF (230 ml) bajo N<sub>2</sub> y se adicionaron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.87 g, 57 mmol) y DIPEA (3.98 ml, 22.79 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y se adicionó gota a gota cloruro de acetilo-cloro (2.83 g, 25.07 mmol). La reacción se agitó a 0°C, durante 19 hrs. Después de terminar, la reacción se depositó entre agua (2.3 litros) y tolueno (2.3 l). Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se combinaron y secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Los volátiles se retiraron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna automatizada (ciclohexano/acetato de etilo) produciendo el compuesto base como aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.51 (1 H, NH), 8.28 (s, 1 H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 5.25 (t, 1H), 4.15 (d, 2H), 3.62 (m, 2H), 1.62 (s, 3H); MS: 351 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### h) (R)-5-(3-Bromo-5-nitro-fenil)-5-metil-morfolin-3-ona

N-[(R)-1-(3-Bromo-5-nitro-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-2-cloro-acetamida (4.45 g, 10.76 mmol) y KOtBu (2.414 g, 21.52 g) se suspendieron en 55 ml de tert-butanol bajo N<sub>2</sub> y se calentó a 100°C, durante 30 min. Después de terminar se adicionó agua a la reacción y se retiró el tert-butanol bajo presión reducida. El producto se extrajo con acetato de etilo de la fase acuosa remanente. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se combinaron y secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Los volátiles se retiraron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna automatizada (ciclohexano/acetato de etilo) produciendo el compuesto base como un sólido de color marrón claro. <sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.88 (1 H, NH), 8.35 (s, 1 H), 8.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.16 (m, 1 H), 4.06 (s, 2H), 3.74 (m, 1 H), 1.50 (s, 3H); MS: 316 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### i) (R)-5-(3-Bromo-5-nitro-fenil)-5-metil-morfolina-3-tiona

(R)-5-(3-Bromo-5-nitro-fenil)-5-metil-morfolin-3-ona (2.60 g, 7.84 mmol) y reactivo de Lawesson (2.54 g, 6.27 mmol) se agitaron a 80°C, durante 2 hrs. Los volátiles se retiraron bajo presión reducida y la mezcla del producto en bruto se purificó por cromatografía de columna automatizada (ciclohexano/acetato de etilo) produciendo el compuesto base como una espuma de color amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.28 (1H, NH), 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1 H), 4.44 (m, 1 H), 4.22 (d, 1 H), 3.81 (m, 1H), 1.60 (s, 3H); MS: 331 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### j) (R)-5-(3-Bromo-5-nitro-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina

Se disolvió la (R)-5-(3-Bromo-5-nitro-fenil)-5-metil-morfolina-3-tiona (2.86 g, 7.77 mmol) en NH<sub>3</sub> 7M en metanol (50 ml). Se adicionaron tert-butilhidroxiperoxido (9.41 ml, 78 mmol) e hidróxido de amoníaco (25% sol., 21.2 ml, 136 mmol) y la reacción se agitó a r.t., durante 2 hrs. Al finalizar, se adicionaron 50 ml de solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> medio saturada a la reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se combinaron y secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Los volátiles se retiraron bajo presión reducida, produciendo el compuesto base como un sólido amarillento. <sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.34 (s, 1 H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.85 (br, 2H), 4.01 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.55 (m, 1H), 1.38 (s, 3H); MS: 314 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### k) Tert-butil éster del ácido [(R)-5-(3-bromo-5-nitro-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico

Se disolvió la (R)-5-(3-bromo-5-nitro-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina (1.74 g, 5.10 mmol) en 40 ml de diclorometano bajo N<sub>2</sub> y se enfrió a 0°C. Se adicionaron Boc<sub>2</sub>O (1.45 g, 6.63 mmol) y DIPEA (1.34 ml, 7.65 mmol) y la reacción se agitó a r.t., durante 18 hrs. 100 ml de agua se adicionó a la reacción. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se combinaron y secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Los volátiles se retiraron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna automatizada (ciclohexano/acetato de etilo) produciendo el compuesto base como espuma de color blanco. <sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.76 (s, 1H, NH), 8.32 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 4.60 (d, 1 H), 4.38 (d, 1H), 3.94 (d, 1 H), 3.48 (d, 1), 1.44 (s, 9H), 1.38 (s, 3H); MS: 414 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### l) Tert-butil éster del ácido [(R)-5-(3-Amino-5-bromo-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico

Se disolvió tert-butil éster del ácido [(R)-5-(3-bromo-5-nitro-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico (930 mg, 2.13 mmol) en 5 ml de metanol. Se adicionó Niquel Raney y la reacción se hidrogenó, durante 1.5 hrs a r.t. La reacción se filtró sobre Celite, se lavó con diclorometano/metanol (9/1). Los volátiles se retiraron bajo presión reducida produciendo el compuesto base como sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.60 (br, 1H), 6.72 (s, 1 H), 6.64 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.40 (br, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 1.44 (s, 12H); MS: 384 [(M+H)<sup>+</sup>]; [δ]<sup>D</sup> = -172.9° (c=0.441% en metanol)

#### m) Tert-butil éster del ácido ((R)-5-(3-bromo-5-[(5-bromo-pirimidina-2-carbonil)-amino]-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico

Se disolvieron tert-butil éster del ácido [(R)-5-(3-Amino-5-bromo-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico (33 mg, 0.082 mmol), ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico (18 mg, 0.090 mmol) y HOBT (16 mg, 0.106

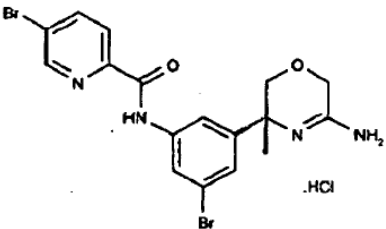
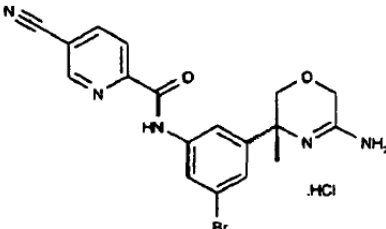
5 mmol) en diclorometano bajo N<sub>2</sub> a 0°C. Se adicionaron DIPEA (10.54 mg, 0.082 mmol) y EDC (17 mg, 0.090 mmol). La mezcla se agitó a 0°C, durante 10 min, a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó, durante 17 h a temperatura ambiente, se inactivó con solución acuosa de KHCO<sub>3</sub> 1M y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna automatizada (ciclohexano/acetato de etilo) para producir el compuesto base como un espuma de color marrón claro. MS: 569 [(M+H)<sup>+</sup>].

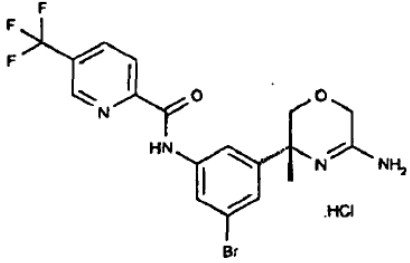
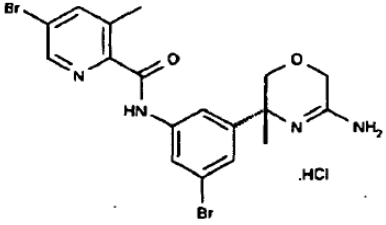
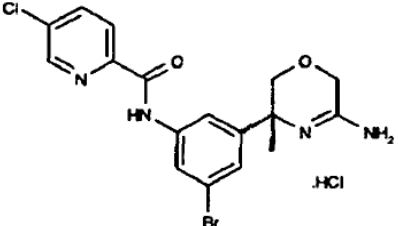
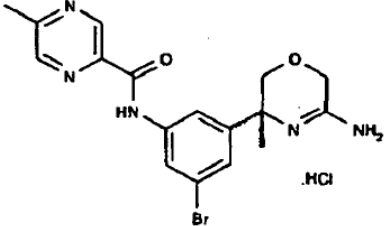
**n) [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromofenil]-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico clorhidrato**

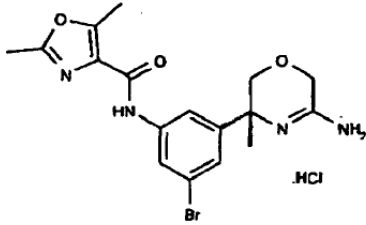
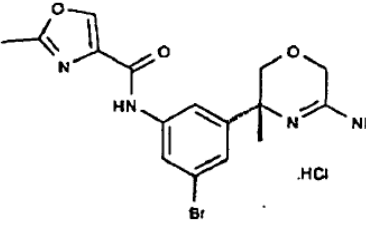
10 Una solución del tert-butil éster del ácido ((R)-5-{3-bromo-5-[(5-bromo-pirimidina-2-carbonil)-amino]-fenil}-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico (22 mg, 0.039 mmol) en HCl 4 M en dioxano (0.8 ml, 80 eq.) se calentó a 40°C, durante 24 hrs en un vial de reacción cerrado. Después de la terminación, los volátiles se retiraron bajo presión reducida para producir el compuesto base (sal clorhidrato) en la forma de un sólido incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.05 (s, 1H), 10.61 (s, 1 H, NH<sup>+</sup>), 9.25 (s, 2H), 9.19 (s, 1 H), 8.58 (s, 1H), 8.26 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.44 (s, 1H), 4.59 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 1.63 (s, 3H); MS: 470 [(M+H)<sup>+</sup>].

15 **Ejemplos 52 a 59:** Los compuestos enumerados en la Tabla 5 se prepararon mediante un procedimiento análogo al usado en el ejemplo 51.

Tabla 5

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
52	 <p>[3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromofenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.45 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 1.60 (s, 3H)	467
53	 <p>[3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromofenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.02 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 1.60 (s, 3H)	414

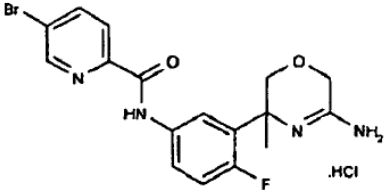
Ejemplo	Compuesto	$^1\text{H-RMN}$ ( $\delta$ ; DMSO- $d_6$ )	MS [ $m/z$ ; ( $M+1$ ) $^+$ ]
54	 <p data-bbox="363 658 804 763">[3-((R)-5-amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	base libre: 10.95 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.15 (br, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 1.42 (s, 3H)	457
55	 <p data-bbox="347 1061 815 1167">[3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.80 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.55 (br, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)	481
56	 <p data-bbox="363 1473 794 1579">[3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.90 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 1.63 (s, 3H)	423
57	 <p data-bbox="363 1888 794 1993">[3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromofenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.90 (s, 1H), 10.50 (br, 1 H), 9.20 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.30 (s, 1 H), 8.01 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 1.63 (s, 3H)	405

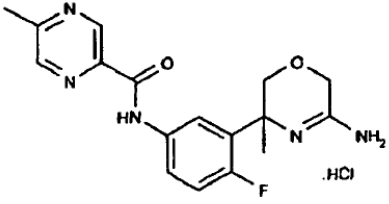
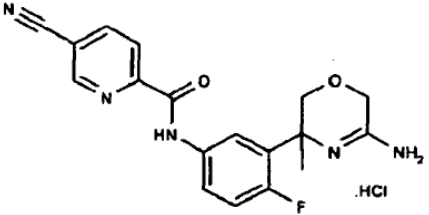
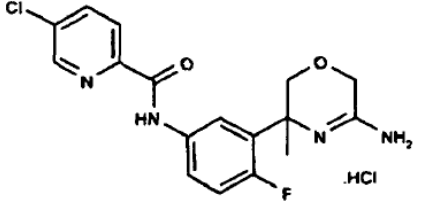
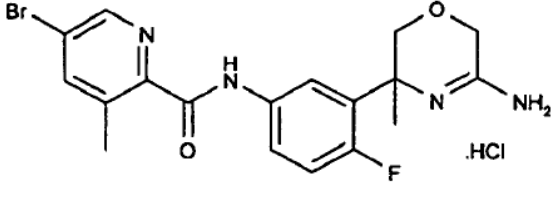
Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
58	 <p>[3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico clorhidrato</p>	10.22 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.54 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.61 (s, 3H)	406
59	 <p>[3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromofenil]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico clorhidrato</p>	10.40 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.52 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)	392

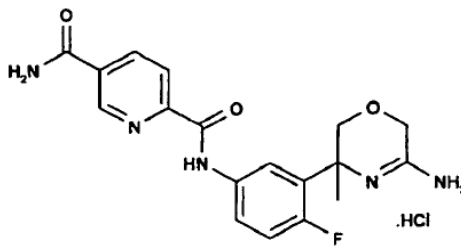
**Ejemplos 60 a 65:** Los compuestos enumerados en la Tabla 6, se prepararon por procedimientos análogos a los utilizados en los ejemplos 51 (etapas a) y b)) y 1 (etapas c) a l)). Se utilizó el 5-bromo-2-fluoro-benzaldehído en lugar del 3-bromo-5-nitro-benzaldehído.

5

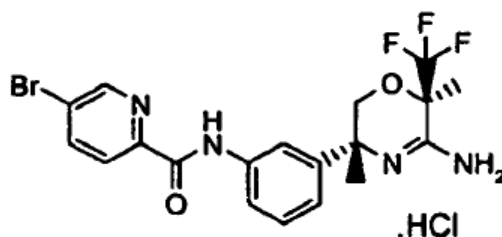
Tabla 6

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
60	 <p>13-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.85 (s, 1H), 10.20 (br, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 1.60 (s, 3H)	407

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN ( $\delta$ ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
61	 <p data-bbox="343 582 901 672">[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.85 (s, 1H), 10.25 (br, 1H), 9.30 (br, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (br, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 1.62 (s, 3H)	344
62	 <p data-bbox="343 952 901 1041">[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.02 (s, 1H), 10.70 (br, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.27 (t, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 1.64 (s, 3H)	354
63	 <p data-bbox="343 1310 901 1400">[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.95 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 1.67 (s, 3H)	363
64	 <p data-bbox="343 1646 901 1736">[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.75 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.28 (dd, 1H), 4.55 (m, 2H(Sistema AB)), 4.0 (m, 2H(Sistema AB)), 2.55 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)	421

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
Ejemplo Referencia 65	 <p data-bbox="367 638 869 728">5-amida 2-[[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]- amida} del ácido piridina-2,5-dicarboxílico clorhidrato</p>	10.95 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 1.67 (s, 3H)	372

**Ejemplo 66: [3-((3R\*,6R\*)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro- 2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato**



5 **a) éster metílico del ácido 2-[2-(3-bromo-fenil)-2-oxo-etoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propiónico**

A una solución de éster metílico del ácido 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (22.94 g, 133 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 ml) se le adicionó trifluoroacetato de rodio(II) dímero (0.439 g, 0.667 mmol). Después del enfriamiento a 0 °C una solución de 1-(3-bromo-fenil)-2-diazo-etanona (15.0 g, 66.7 mmol) disuelta en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100ml) se adicionó durante un periodo de 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el compuesto base se obtuvo después de la cromatografía instantánea en sílica gel (tolueno) como un aceite de color amarillo: TLC (tolueno/EtOAc 10:1): R<sub>f</sub>=0.45; HPLC R<sub>t</sub>H<sub>5</sub>=1.352 min; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.72 (s, 3H); ESIMS: 386, 388 [(M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>].

10 **b) éster metílico del ácido 2-[2-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propiónico**

A una solución de éster metílico del ácido 2-[2-(3-bromo-fenil)-2-oxo-etoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propiónico (6.6 g, 17 mmol) en tolueno (120 ml), se le adicionó bajo argón a -78 °C una solución 2M de AlMe<sub>3</sub> en heptano (17 ml, 34 mmol) y después de agitar, durante 0.5 h a -78 °C una solución 1.6 M de MeLi en Et<sub>2</sub>O (21.3 ml, 34 mmol) durante un periodo de 40 min. Después de agitar, durante 0.5 h a -78 °C la mezcla de reacción se adicionó a una solución acuosa fría de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel (tolueno a tolueno/EtOAc 10:1) para proveer una mezcla diastereomérica del compuesto base como un aceite de color amarillo: TLC (tolueno/EtOAc 10:1): R<sub>f</sub>=0.34 y 0.37; HPLC R<sub>t</sub>H<sub>5</sub>=1.359 min; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.43 y 3.33 (s, 1H), 1.63 y 1.61 (s, 3H), 1.58 (s, 3H); ESIMS: 402, 404 [(M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>].

15 **c) Éster metílico del ácido 2-[2-azido-2-(3-bromo-fenil)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propiónico**

25 A una solución de éster metílico del ácido 2-[2-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propiónico (5.1 g, 11.92 mmol) en tolueno (50 ml) se le adicionó azida de trimetilsililo (3.95 ml, 29.8 mmol) y a 0 °C BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O (4.53 ml, 35.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó, durante 2 días a 25 °C y, por otro día a 40 °C. La reacción se inactivó cuidadosamente por la adición lenta de la mezcla de reacción a una solución acuosa fría de NH<sub>4</sub>OH. El producto se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre



MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel (tolueno a tolueno/EtOAc 10:1) para proveer una mezcla diastereomérica del compuesto base como un aceite de color amarillo claro: TLC (tolueno/EtOAc 10:1): R<sub>f</sub>=0.69; HPLC R<sub>tH5</sub>=1.560 min; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.65 (s, 1 H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.87 y 3.85 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 1.78 y 1.75 (s, 3H), 1.65 y 1.61 (s, 3H); ESIMS: 427, 429 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>].

**d) éster metílico del ácido 2-[2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propiónico**

A una solución del éster metílico del ácido 2-[2-azido-2-(3-bromo-fenil)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propiónico (4.2 g, 9.22 mmol) en THF-H<sub>2</sub>O 3:1 (48 ml) se adicionó indio (2.116 g, 18.43 mmol) seguido por HCl 4N acuoso, durante un periodo de 20 min y agitación, durante 1 h a 25 °C. La mezcla de reacción se adicionó a una solución al 10% acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel desactivada por NEt<sub>3</sub> (hexano/EtOAc 2:1 a EtOAc) para proveer una mezcla diastereomérica del compuesto base como un aceite de color amarillo: TLC (EtOAc): R<sub>f</sub>=0.46; HPLC R<sub>tH5</sub>=0.999 min; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.73 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 3.84 y 3.83 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 1.61 y 1.59 (s, 3H), 1.52 y 1.51 (s, 3H); ESIMS: 384, 386 [(M+H)<sup>+</sup>].

**e) (2R\*,5R\*)-5-(3-Bromo-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-morfolin-3-ona y (2S\*,5R\*)-5-(3-Bromo-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-morfolin-3-ona**

A una solución del éster metílico del ácido 2-[2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propiónico (2.7 g, 6.89 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) se le adicionó bajo argón a 0-5 °C una solución 2M de AlMe<sub>3</sub> en heptano (10.33 ml, 20.66 mmol). Después de agitar, durante 1 h a 25 °C, la mezcla de reacción se canuló en HCl 1 N acuoso frío. El producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5%, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel (hexano/EtOAc 4:1 a 1:1) para proveer el diastereómero (2R\*,5R\*) como cristales de color blanco: TLC (hexano/EtOAc 3:1): R<sub>f</sub>=0.34; HPLC R<sub>tH5</sub>=1.262 min; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.55 (s, 1H), 7.52 (m, 1 H), 7.32 (m, 2H), 6.61 (s, 1 H), 4.04 (s, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (s, 3H); ESIMS: 352, 354 [(M+H)<sup>+</sup>] y el diastereómero (2S\*,5R\*) como cristales de color blanco: TLC (hexano/EtOAc 3:1): R<sub>f</sub>=0.16; HPLC R<sub>tH5</sub>=1.230 min; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.11 (dd, 1 H), 3.83 (dd, 1H), 1.7 (s, 3H), 1.72 (s, 3H); ESIMS: 352, 354 [(M+H)<sup>+</sup>].

**f) (2S\*,5R\*)-5-(3-Bromo-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-morfolina-3-tiona**

A una solución de (2R\*,5R\*)-5-(3-bromo-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-morfolin-3-ona (2.48 g, 7.0 mmol) en tolueno (25 ml) se le adicionó hexametildisiloxano (2.7 ml, 12.7 mmol) y pentasulfuro de fósforo (1.878 g, 4.23 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo, durante 16 h. A la mezcla de reacción fría se le adicionó acetona (10 ml) y solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 20% y la mezcla se agitó, durante 1 h a 25 °C. El producto se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se cristalizó a partir de diisopropiléter para proveer el compuesto base purificado como cristales de color blanco: TLC (hexano/EtOAc 3:1): R<sub>f</sub>=0.55; HPLC R<sub>tH5</sub>=1.408 min; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.51 (s, 1 H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.07 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.71 (s, 3H); ESIMS: 368, 370 [(M+H)<sup>+</sup>].

**g) (2R\*,5R\*)-5-(3-Bromo-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina**

A una solución de (2S\*,5R\*)-5-(3-bromo-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-morfolina-3-tiona (2.5 g, 6.79 mmol) en THF (25 ml) se le adicionó NH<sub>4</sub>OH acuoso concentrado (10.7 ml, 170 mmol) y tert-butilhidroperoxido al 80% en H<sub>2</sub>O (4.25 ml, 33.9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó, durante 3 h a 25 °C. Después de la adición de otros 4.25 ml de tert-butilhidroperoxido al 80% en H<sub>2</sub>O, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 25 °C. La mezcla de reacción se adicionó lentamente a solución concentrada de metabisulfito de sodio a 0-10 °C, y después de la adición de solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 20%, el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se sacaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El producto base en bruto se utilizó como tal, durante la siguiente transformación. Una pequeña cantidad se purificó por cromatografía instantánea y se transfirió en la sal clorhidrato con HCl 1N en Et<sub>2</sub>O para proveer el compuesto base como un sólido de color blanco: TLC (EtOAc/MeOH 9:1): R<sub>f</sub>=0.60; HPLC R<sub>tH5</sub>=1.024 min; <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.55 (s, 1H), 9.54 (d, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 4.15 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.66 (s, 3H); ESIMS: 351, 353 [(M+H)<sup>+</sup>].

**h) Tert-butil éster del ácido [(2R\*,5R\*)-5-(3-bromo-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico**

A una solución de (2R\*,5R\*)-5-(3-bromo-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina (1.5 g, 4.27 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le adicionó BaC<sub>2</sub>O (1.86 g, 8.54 mmol) y NEt<sub>3</sub> (1.79 ml, 12.8 mmol) y la mezcla

de reacción se agitó, durante 4 h a 25 °C. A la mezcla de reacción se le adicionó una solución acuosa de NaH<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel (hexano a hexano/EtOAc 1:1) para proveer el compuesto base como un aceite de color amarillo claro: TLC (hexano/EtOAc 3:1): R<sub>f</sub>=0.57; HPLC R<sub>tH5</sub>=1.549 min; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.57 (s, 9H); ESIMS: 451, 453 [(M+H)<sup>+</sup>].

**i) Tert-butil éster del ácido [(2R\*,5R\*)-5-(3-azido-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico**

A una solución de tert-butil éster del ácido [(2R\*,5R\*)-5-(3-bromo-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico (1.1 g, 2.39 mmol) en EtOH-H<sub>2</sub>O 2:1 (15 ml), se le adicionó bajo argón NaN<sub>3</sub> (0.62 g, 9.5 mmol), trans-N,N-dimetilciclohexan-1,2-diamina (0.075 ml, 0.48 mmol), ascorbato de sodio (0.084 g, 0.48 mmol) y CuI (0.091 g, 0.48 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó, durante 45 min a 70 °C. A la mezcla de reacción se le adicionó una solución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaHCO<sub>3</sub> acuosa al 5% y salmuera, se sacaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El producto base en bruto se obtuvo como un aceite de color amarillo y se utilizó como tal en la siguiente transformación: TLC (tolueno/EtOAc 10:1): R<sub>f</sub>=0.53; HPLC R<sub>tH5</sub>=1.532 min; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.44 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.04 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.57 (s, 9H); ESIMS: 412, 414 [(M+H)<sup>+</sup>].

**j) Tert-butil éster del ácido [(2R\*,5R\*)-5-(3-Amino-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]-oxazin-3-il]-carbámico**

Una solución de tert-butil éster del ácido [(2R\*,5R\*)-5-(3-azido-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico (0.82 g, 1.92 mmol) en EtOH (10 ml) se agitó en la presencia de Pd-C al 10% (0.1 g) bajo una atmósfera de hidrógeno a 25 °C, durante 1.5 h. El catalizador se separó por filtración sobre Celite, se evaporó y el aceite residual se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel (hexano/EtOAc 10:1 a 1:2) para proveer el compuesto base como una espuma incolora: TLC (hexano/EtOAc 1:1): R<sub>f</sub>=0.43; HPLC R<sub>tH5</sub>=1.082 min; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.94 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.78 (amplitud s, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.57 (s, 9H); ESIMS: 386, 388 [(M+H)<sup>+</sup>].

**k) Tert-butil éster del ácido ((2R\*,5R\*)-5-{3-[(5-bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-fenil}-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico**

A una solución de tert-butil éster del ácido [(2R\*,5R\*)-5-(3-Amino-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico (0.1 g, 0.253 mmol) en DMF (2.5 ml), se le adicionó ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (78 mg, 0.379 mmol), EDC (0.074 g, 0.379 mmol), HOAt (0.053 g, 0.379 mmol) y DIPEA (0.083 g, 0.632 mmol) y la mezcla de reacción se agitó, durante 2 h a 25°C. Después de la evaporación del DMF, el residuo se recogió en solución de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución al 5% de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El producto en bruto se cristalizó a partir de diisopropiléter para proveer el compuesto base como un sólido cristalino de color blanco: TLC (hexano/EtOAc 1:1): R<sub>f</sub>=0.61; HPLC R<sub>tH5</sub>=1.565 min; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.01 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.10 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (s, 9H); ESIMS: 571, 573 [(M+H)<sup>+</sup>].

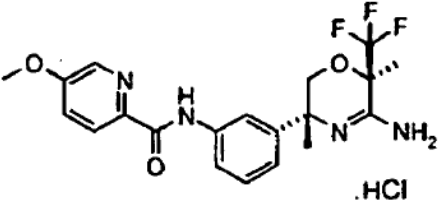
**l) [3-((3R\*,6R\*)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro- 2H-[1,4]oxazin-3-il)fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato**

El tert-butil éster del ácido ((2R\*,5R\*)-5-{3-[(5-bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-fenil}-2,5-dimetil-2-trifluoro-metil-5,6-dihidro- 2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico (0.113 g, 0.194 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y HCl 4N (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó, durante 2 h a 25 °C y 3 h a 40 °C. Los solventes se retiraron bajo presión reducida y el residuo resultante se trituró con Et<sub>2</sub>O para proveer el compuesto base como un sólido amorfo de color blanco:

TLC (EtOAc/MeOH 9:1): R<sub>f</sub>=0.56; HPLC R<sub>tH5</sub>=1.147 min; <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.45 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.74 (d, 2H), 8.88 (dd, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.69 (s, 3H); ESIMS: 471, 473 [(M+H)<sup>+</sup>].

**Ejemplo 67:** El compuesto en la Tabla 7, se puede preparar por medio de un procedimiento análogo al usado en el ejemplo 66.

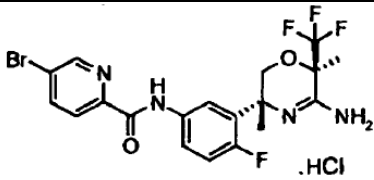
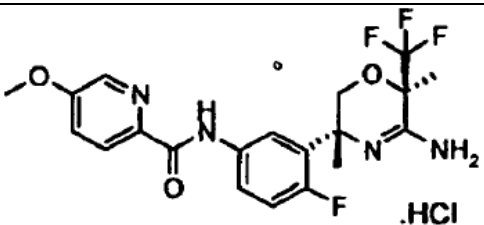
Tabla 7

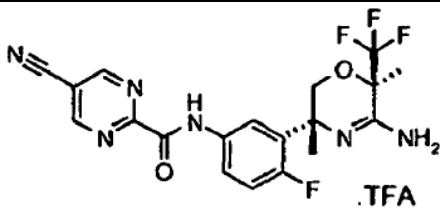
Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
67	 <p>[3-((3R*,6R*)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]amida del ácido 5-metoxi-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.65 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.55 (1, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.58 (s, 3H)	423

**Ejemplos 68 a 70:** Los compuestos enumerados en la Tabla 8 se pueden preparar por medio de un procedimiento análogo al usado en el ejemplo 66, a partir del 5-bromo-2-fluoro-benzoil cloruro.

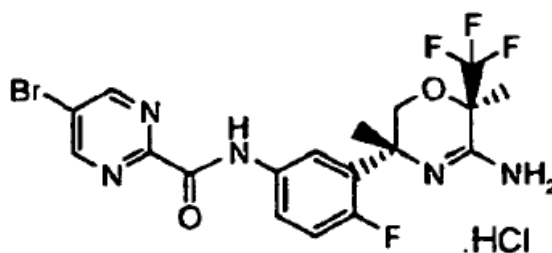
5

Tabla 8

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
68	 <p>[3-((3R*,6R*)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.65 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.60 (d, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)	489, 491
69	 <p>[3-((3R*,6R*)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.68 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.59 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)	441

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
70	 <p>[3-((3R*,6R*)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-pirimidina-2-carboxílico trifluoroacetato</p>	9.92 (br s, 1H), 8.0-9.1 (m, 5H), 7.89 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.64 (s, 3H)	437

**Ejemplo 71: [3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico clorhidrato**



5

**a) 2-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-propan-2-ol**

A una solución de diisopropil amina (57.3 ml, 402 mmol) en THF (500 ml) se le adicionó bajo argón una solución 1.6 M de nBuLi en hexano (260 ml, 416 mmol) por debajo de -50 °C. Después de agitar, durante 30 min a -75 °C, se adicionó el 4-bromo-1-fluoro benceno (31.1 ml, 277 mmol) mientras que se mantiene la temperatura por debajo de -70 °C. Después de agitar, durante 2 h a -75 °C, se adicionó acetona (41.2 ml, 554 mmol) por debajo de -65 °C y la mezcla de reacción se agitó, durante 1 h a -75 °C, se calentó hasta -50 °C y se vertió en solución acuosa al 10% de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se extrajo con TBME, las fases orgánicas se lavaron con solución acuosa de KHSO<sub>4</sub>, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El producto en bruto se cristalizó a partir de hexano para proveer el compuesto base como cristales de color blanco: TLC (hexano-EtOAc 3:1): R<sub>f</sub> =0.45;

HPLC R<sub>tH5</sub>=1.045 min; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.74 (dd, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.93 (dd, 1H), 2.04 (d, 1H), 1.63 (s, 6H).

**b) 4-Bromo-1-fluoro-2-isoprofenil-benceno**

A una solución de 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-propan-2-ol (119.7g, 498 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) se le adicionó hidroquinona (2.74 g, 24.9 mmol) y 250 ml de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 85%. La mezcla de reacción resultante se agitó, durante 3.5 h a 50 °C. La mezcla se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se lavaron con NaOH 2N acuoso y agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El producto en bruto se disolvió en hexano y se filtró a través de un tapón de sílica gel para obtener después de concentración a 600 mbar, el compuesto base como un aceite incoloro: TLC (hexano): R<sub>f</sub> =0.52; HPLC R<sub>tH5</sub>=1.416 min; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43 (dd, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.94 (dd, 1H), 5.27 (d, 2H), 2.13 (s, 3H).

**c) (S)-2-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-propano-1,2-diol**

A una suspensión de  $K_3Fe(CN)_6$  (186 g, 561 mmol),  $K_2CO_3$  (78 g, 561 mmol),  $(DHQ)_2$ -PHAL (1.311 g, 1.674 mmol) y  $K_2OsO_2(OH)_4$  (0.378 g, 1 mmol) en t-BuOH-H<sub>2</sub>O 1:1 (1600 ml), se le adicionó 4-bromo-1-fluoro-2-isopropenilbenceno (36 g, 167 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó, durante 14 h a 0 °C. Después de la adición cuidadosa de  $Na_2S_2O_5$  (100 g) a 0-5 °C la mezcla de reacción se agitó, durante 1 h antes de la extracción con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con solución al 5% de  $Na_2S_2O_3$  y salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y concentraron para producir el compuesto base como un sólido de color blanco: TLC (hexano-EtOAc 1:1):  $R_f = 0.46$ ; HPLC  $R_{tH_5} = 0.767$  min; ESIMS: 266, 268  $[(M+NH_4)^+]$ ;  $^1H$  RMN (360 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.71 (dd, 1H), 7.27 (m, 1 H), 6.83 (dd, 1H), 3.85 (d, 1 H), 3.62 (d, 1 H), 2.94 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.43 (s, 3H).

**d) (S)-2-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-2-metil-oxirano**

A una solución de (S)-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-propano-1,2-diol (37.35 g, 150 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (400 ml) se le adicionó gota a gota bajo argón  $NEt_3$  (41.8 ml, 300 mmol) y cloruro de mesilo (12.8 ml, 165 mmol) a 0-5 °C. Después de agitar, durante 0.5 h a 0-5 °C la mezcla de reacción se adicionó a HCl 1N frío y se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . Los extractos combinados se lavaron con HCl 1N, H<sub>2</sub>O y solución saturada de  $NaHCO_3$ , se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. El mesilato en bruto se disolvió en TBME (500 ml) y 200 ml de NaOH 2N acuoso y después de agitar, durante 2 h a 25 °C, la mezcla de reacción se extrajo con TBME. Los extractos combinados se lavaron con solución de  $NaH_2PO_4$  y salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y concentraron para proveer el enantiómero (S) como un aceite incoloro: 78% de ee (Chiralpak AS-H 1218, hexano-EtOH 97:3, 0.4 mL/min); TLC (hexano-EtOAc 3:1):  $R_f = 0.69$ ; HPLC  $R_{tH_5} = 1.186$  min;  $^1H$  RMN (360 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.46 (dd, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.83 (dd, 1H), 2.88 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 1.59 (s, 3H).

**e) (S)-1-Azido-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-propan-2-ol**

A una solución de (S)-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-metil-oxirano (51.85 g, 224 mmol) en EtOH (800 ml) se le adicionó  $NaN_3$  (36.8 g, 531 mmol),  $NH_4Cl$  (60.6 g, 1122 mmol) y 18-corona-6 (59.8 g, 224 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo, durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a la mitad de su volumen. El aceite residual se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con solución saturada de  $NaHCO_3$  y salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y concentraron para proveer el compuesto base como un aceite de color amarillo claro: TLC (hexano-EtOAc 1:1):  $R_f = 0.70$ ; HPLC  $R_{tH_3} = 1.115$  min;  $^1H$  RMN (360 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.72 (dd, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.85 (dd, 1 H), 3.73 (d, 1H), 3.51 (d, 1 H), 2.44 (s, 1H), 1.50 (s, 3H).

**f) (S)-1-Amino-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-propan-2-ol**

A una suspensión de  $LiAlH_4$  (4.65 g, 122 mmol) en THF (250 ml) se le adicionó bajo argón a 0-5 °C, una solución de (S)-1-azido-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-propan-2-ol (33.4 g, 122 mmol) disuelto en THF (150 ml), durante un periodo de 30 min. Después de agitar, durante 1 h a 0-5 °C, la reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de agua (4.7 ml), NaOH 4 N (4.7 ml) y agua (14.1 ml) y se agitó otra vez, durante 3 h a 25 °C. La suspensión de color blanco se secó con  $MgSO_4$ , se filtró y concentró. El producto solidificado se re-cristalizó a partir de TBME-hexano para proveer el compuesto base como cristales de color beige: 98% de ee (Chiralpak AD-H hexano-EtOH 75-25 + 0.05%  $NEt_3$ ); TLC ( $CH_2Cl_2$ -MeOH 10:1)  $R_f = 0.10$ ; HPLC  $R_{tH_5} = 0.558$  min; ESIMS: 248, 250  $[(M+H)^+]$ ;  $^1H$  RMN (360 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.76 (dd, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 4.16 (br s, 1H), 3.19 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 1.44 (s, 3H), 0.95 (br s, 2H).

**g) N-[(S)-2-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-2-hidroxi-propil]-2-nitro-bencenosulfonamida**

A una solución de (S)-1-amino-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-propan-2-ol (34.7 g, 140 mmol) en THF (400 ml) se le adicionó 2-nitro-bencenosulfonil cloruro (34.9 g, 154 mmol) a 0-5 °C y posteriormente NaOH 1 N acuoso durante un periodo de 0.5 h. La mezcla de reacción se agitó, durante 2 h a 20 °C. La mezcla de reacción se diluyó con TBME y se lavó con agua y solución de  $NaH_2PO_4$  y salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y concentraron para proveer el compuesto base después de la cristalización a partir de TBME-hexano como cristales de color beige: TLC (tolueno-EtOAc 3:1):  $R_f = 0.51$ ; HPLC  $R_{tH_5} = 1.118$  min; ESIMS: 450, 452  $[(M+NH_4)^+]$ ;  $^1H$  RMN (360 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.98 (m, 1 H), 7.81 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.24 (m, 1 H), 6.79 (dd, 1H), 5.60 (t, 1H), 4.16 (br s, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.44 (dd, 1H), 2.51 (s, 1H), 1.51 (s, 3H).

**h) (R)-2-(6-Bromo-2-fluoro-fenil)-2-metil-1-(2-nitro-bencenosulfonil)-aziridina**

A una solución de N-[(S)-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-hidroxi-propil]-2-nitro-bencenosulfonamida (20.8 g, 48 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (400 ml) se le adicionó  $PPh_3$  (19.2 g, 72.4 mmol) a 0-5 °C y azodicarboxilato de dietilo (11.6 ml, 72.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó, durante 24 h a 25 °C y se concentró. El compuesto base se obtuvo después de purificación cromatográfica sobre sílica gel (hexano-EtOAc 20:1 a 2:1) como cristales de color amarillo: TLC (tolueno-EtOAc 3:1):  $R_f = 0.69$ ; HPLC  $R_{tH_5} = 1.308$  min;  $^1H$  RMN (360 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.31 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.60 (dd, 1 H), 7.42 (m, 1H), 6.91 (dd, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.06 (s, 3H).

**i) Éster etílico del ácido (R)-2-[(R)-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-(2-nitro-bencenosulfonilamino)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico**

A una suspensión de NaH (2.53 g 60% en aceite mineral, 63 mmol) en DMF (160 ml) se le adicionó gota a gota bajo argón éster etílico del ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (11.99 g, 63 mmol) y después de agitar, durante 0.5 h a 20 °C, (R)-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-metil-1-(2-nitro-bencenosulfonil)-aziridina (21.85 g, 52.6 mmol). La reacción se mantuvo a 25 °C, durante 16 h. La mezcla se adicionó a HCl 2N acuoso frío y el producto se extrajo con TBME. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El sólido residual se re-cristalizó a partir de TBME-hexano para proveer el compuesto base como cristales de color amarillo: TLC (hexano-EtOAc 1:1): R<sub>f</sub> =0.59; HPLC R<sub>tH5</sub>= 1.444 min; ESIMS: 618, 620 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83 (dd, 1 H), 7.61 (m, 3H), 7.48 (dd, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.60 (dd, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.33 (t, 3H).

**j) (R)-2-[(R)-2-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-2-(2-nitro-bencenosulfonilamino)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionamida**

Una solución del éster etílico del ácido (R)-2-[(R)-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-(2-nitro-bencenosulfonilamino)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propiónico (26.6 g, 44.2 mmol) en NH<sub>3</sub> 7N en MeOH (75 ml) se agitó, durante 16 h a 50 °C. El solvente se retiró bajo presión reducida y el sólido residual se re-cristalizó a partir de Et<sub>2</sub>O para producir el compuesto base como cristales de color amarillo: TLC (hexano-EtOAc 1:1): R<sub>f</sub> =0.35; HPLC R<sub>tH5</sub>= 1.184 min; ESIMS: 589, 591 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85 (d, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.41 (dd, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 6.68 (br s, 1H), 6.57 (dd, 1 H), 6.19 (s, 1H), 5.54 (br s, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).

**k) N-[(R)-1-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-2-((R)-1-ciano-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-1-metil-etil]-2-nitrobencenosulfonamida**

A una solución de (R)-2-[(R)-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-(2-nitro-bencenosulfonilamino)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propionamida (20.83 g, 35.6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) se le adicionó bajo argón NEt<sub>3</sub> (12.5 ml, 89 mmol) y a 0-5 °C anhídrido trifluoroacético (6.15 ml, 42.7 mmol). Después de agitar, durante 4 h a 25 °C, la mezcla de reacción se adicionó a una solución fría de NaHCO<sub>3</sub> y el producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos combinados se lavaron con HCl 0.1 N acuoso frío, agua y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proveer el compuesto base como un aceite de color amarillo, el cual se utilizó como tal, durante la siguiente etapa: TLC (hexano-EtOAc 1:1): R<sub>f</sub> =0.73; HPLC R<sub>tH5</sub>=1.364 min; ESIMS: 571, 573 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.89 (d, 1H), 7.62 (ddd, 1H), 7.57 (ddd, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.29 (m, 1 H), 6.58 (dd, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.72 (s, 3H).

**l) (2R,5R)-5-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina**

A una solución de N-[(R)-1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-((R)-1-ciano-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-1-metiletil]-2-nitrobencenosulfonamida (6.54 g, 11.8 mmol) y N-acetilcisteína (2.4 g, 26.0 mmol) en MeOH (80 ml) se le adicionó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.62 g, 26.0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C, durante 16 h. Después de la eliminación del solvente el residuo se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron para proveer el compuesto base después de la purificación cromatográfica sobre sílica gel (hexano-EtOAc 10:1 a 1:2 que contiene 0.03% de NEt<sub>3</sub>) como un aceite de color amarillo: TLC (hexano-EtOAc 1:1):R<sub>f</sub> =0.58; HPLC R<sub>tH5</sub>= 0.843 min; ESIMS: 369, 371 [(M+H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.66 (dd, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.91 (dd, 1H), 3.97 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).

**m) (2R,5R)-5-(2-Fluoro-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina**

Una solución de (2R,5R)-5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin 3-ilamina (1.66 g, 4.5 mmol) y acetato de sodio (0.369 g, 4.5 mmol) en MeOH ( 50 ml) se hidrogenó sobre Pd-C al 10%, durante 6 h a 50 °C. El catalizador se separó por filtración sobre Celite y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron para proveer el compuesto base como un aceite incoloro: TLC (hexano-EtOAc 1:1): R<sub>f</sub> =0.19; HPLC R<sub>tH5</sub>= 0.777 min; ESIMS: 291 [(M+H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.41 (dt, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.11 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).

**n) (2R,5R)-5-(2-Fluoro-5-nitro-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina**

A una solución de (2R,5R)-5-(2-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina (1.035 g, 3.57 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (6 ml) se le adicionó en porciones KNO<sub>3</sub> (0.379 g, 3.74 mmol) con enfriamiento de agua con

hielo. La mezcla de reacción se agitó, durante 2 h a 25 °C, se diluyó con agua y se basificó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> con enfriamiento. El producto se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. La purificación a través de cromatografía en sílica gel (hexano-EtOAc 4:1 a 1:1 que contiene 0.05% de NEt<sub>3</sub>) dio el compuesto base como un aceite de color amarillo claro: TLC (hexano-EtOAc 1:1): R<sub>f</sub> =0.50; HPLC Rt<sub>H5</sub>= 0.749 min; ESIMS: 336 [(M+H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.48 (dd, 1 H), 8.14 (m, 1H), 7.15 (dd, 1 H), 4.20 (br s, 2H), 4.04 (dd, 1 H), 3.91 (dd, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).

**o) tert-butil éster del ácido [(2R,5R)-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico**

A una solución de (2R,5R)-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina (1.14 g, 3.4 mmol) en ACN (20 ml) se le adicionó Boc<sub>2</sub>O (0.891 g, 4.08 mmol) y NEt<sub>3</sub> (0.72 ml, 5.1 mmol) y la mezcla se agitó, durante 16 h a 25 °C. La mezcla de reacción se evaporó y el aceite residual se purificó por cromatografía en sílica gel (hexano-EtOAc 20:1 a 7:3) para producir el compuesto base después de la cristalización a partir de Et<sub>2</sub>O-hexano como cristales de color beige: TLC (hexano-EtOAc 3:1): R<sub>f</sub> =0.37; HPLC Rt<sub>H5</sub>= 1.355 min; ESIMS: 436 [(M+H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.04 (br s, 1H), 8.24 (m, 2H), 7.30 (dd, 1H), 4.41 (dd, 1 H), 4.11 (dd, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.49 (s, 3H).

**p) Tert-butil éster del ácido [(2R,5R)-5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico**

Una solución del tert-butil éster del ácido [(2R,5R)-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico (0.98 g, 2.25 mmol) en isopropanol-THF 2:1 (24 ml) se hidrogenó sobre Pd-C al 5%, durante 4 h a 50 °C. El catalizador se separó por filtración sobre Celite y el filtrado se concentró para proveer el compuesto base después de la cristalización a partir de TBME-hexano como cristales de color beige: TLC (hexano-EtOAc 1:1): R<sub>f</sub> =0.42; HPLC Rt<sub>H5</sub>= 0.955 min; ESIMS: 406 [(M+H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.82 (dd, 1H), 6.52 (m, 2H), 4.30 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1 H), 3.06 (br s, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

**q) Tert-butil éster del ácido ((2R,5R)-5-{5-[(5-bromo-pirimidina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-2,5-di-metil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico**

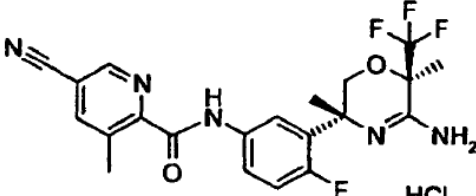
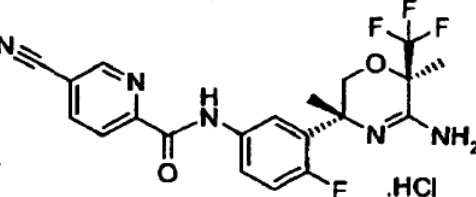
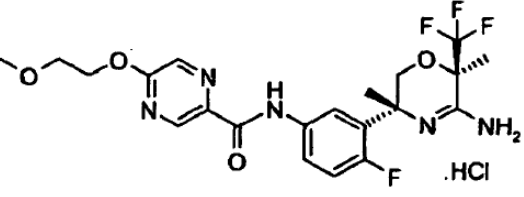
A una solución del tert-butil éster del ácido [(2R,5R)-5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico (76 mg, 0.187 mmol) en DMF (2 ml) se le adicionó el ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico (47 mg, 0.225 mmol), EDC.HCl (48 mg, 0.244 mmol), HOAt (29 mg, 0.206 mmol) y DIPEA (0.08 ml, 0.469 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a 25 °C, durante 16 h. La mezcla se concentró, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y purificó por cromatografía en sílica gel (hexano-EtOAc 20:1 a 1:1) para proveer el compuesto base como una espuma de color amarillo claro: HPLC Rt<sub>H5</sub>= 1.297 min; ESIMS: 590, 592 [(M+H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.98 (br s, 1 H), 9.71 (br s, 1 H), 8.94 (s, 2H), 7.89 (m, 1 H), 7.49 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

**r) [3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico clorhidrato**

Una solución del tert-butil éster del ácido ((2R,5R)-5-{5-[(5-bromo-pirimidina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico (90 mg, 0.153 mmol) en HCl 4N en dioxano (1 ml) se agitó a 40-45 °C, durante 6 h. La mezcla se concentró y el residuo se cristalizó a partir de Et<sub>2</sub>O para producir el compuesto base como un sólido de color beige: HPLC Rt<sub>H5</sub>= 0.837 min; ESIMS: 490,492 [(M+H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.61 (br s, 1H), 11.14 (br s, 1H), 9.61 (br s, 2H), 9.26 (s, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.32 (dd, 1 H), 4.31 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.62 (s, 3H).

**Ejemplos 72 a 74:** Los compuestos enumerados en la Tabla 9, se pueden preparar por medio de procedimientos análogos a los utilizados en los ejemplos 71 y 72.

Tabla 9

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
72	 <p>[3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-ácido 5-ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico amida clorhidrato</p>	11.0 (s, 1H), 9.60 (d, 2H), 9.04 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)	450
73	 <p>[3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	9.65 (d, 2H), 9.22 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)	436
74	 <p>[3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del 5-(2-Metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico ácido clorhidrato</p>	10.82 (br s, 1H), 9.58 (br s, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 4.52 (br s, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.72 (br s, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.66 (s, 3H)	486

**Una descripción más detallada de la preparación del Ejemplo 72: [3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-Ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico clorhidrato**

5

**a) Tert-butil éster del ácido ((2R,5R)-5-{5-[(5-Ciano-3-metil-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico**

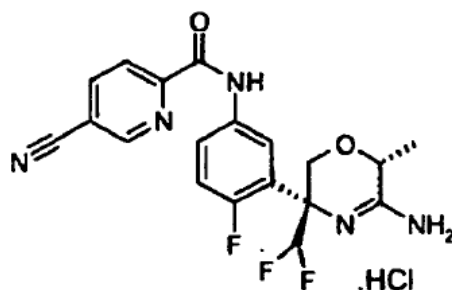
A una solución de tert-butil éster del ácido [(2R,5R)-5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico (82 mg, 0.20 mmol) en DMF (2 ml) se le adicionó ácido 5-ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico [Ácido-3] (42 mg, 0.26 mmol), EDC.HCl (51 mg, 0.26 mmol), HOAt (31 mg, 0.22 mmol) y DIPEA (0.09 ml, 0.52 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a 25 °C, durante 16 h. La mezcla se concentró, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y purificó por cromatografía en sílica gel (hexano-EtOAc 20:1 a 1:1) para proveer el compuesto base como una espuma de color amarillo claro: TLC (hexano-EtOAc 1:1): R<sub>f</sub> =0.81; HPLC R<sub>t</sub> = 1.437 min; ESIMS: 550 [(M+H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.96 (br s, 1H), 9.95 (br s, 1H), 8.63 (s, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.54 (dd, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 4.34 (d, 1H), 4.02 (d, 1 H), 2.77 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.47 (m, 12H).

15



**b) [3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico clorhidrato**

A una solución de tert-butil éster del ácido ((2R,5R)-5-{[(5-ciano-3-metil-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.3 ml), se le adicionó TFA (0.6 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a 25 °C, durante 2 h. La reacción se adicionó a solución acuosa fría de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron para proveer el [3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico como una espuma incolora. El compuesto base se convirtió en su sal clorhidrato disolviendo la base libre en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, adicionando 1 eq de HCl 2N en Et<sub>2</sub>O, evaporando a sequedad, seguido por cristalización a partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O para proveer el compuesto base como un sólido de color blanco: HPLC Rt<sub>H5</sub>= 0.957 min; ESIMS: 450 [(M+H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.0 (s, 1 H), 9.60 (d, 2H), 9.04 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.70 (s, 3H).

**Ejemplo 75: [3-((3R\*,6R\*)-6-amino-3-difluorometil-6-metil-3,6-dihidro- 2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico clorhidrato****a) N-[1-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-2,2-difluoro-1-hidroximetil-etil]-2-cloro-propionamida**

El tert-butil éster del ácido [1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2,2-difluoro-1-hidroximetil-etil]-carbámico [Ejemplo 42 etapa c)] (2.21 g, 5.75 mmol) se disolvió en 20 mL de HCl solución 4 mol/L en dioxano y se agitó a temperatura ambiente, durante 60 minutos. La mezcla de reacción se evaporó para producir un sólido de color blanco que se recogió directamente en 15 mL de diclorometano. Se adicionaron 20 mL de una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 % peso/peso) y la emulsión se enfrió a 0 - 5°C. Se adicionó gota a gota de 2-cloro-propionilo cloruro racémico (787 mg, 6.20 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, las capas se separaron y se lavó con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron. El producto en bruto se purificó sobre una columna de sílica gel eluyendo con heptanos/EtOAc 3/1 -> 2/1 para producir 632 mg del primer diastereómero de elución y 619 mg del segundo diastereómero de elución.

Los datos analíticos del primer diastereómero de elución:

HPLC Rt<sub>H1</sub>= 2.403 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 374, 376 (1 Br);

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.35 (t, J = 54 Hz, 1 H), 4.64 - 4.56 (dd, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (dd, 1 H), 1.86 (d, 3H).

Los datos analíticos del segundo diastereómero de elución:

HPLC Rt<sub>H1</sub>= 2.409 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 374, 376 (1 Br)

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.23 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.53 - 4.44 (dd, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1 H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 4.01 - 3.95 (dd, 1H), 1.77 (d, 3H).

**b) 5-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-2-metil-morfolin-3-ona**

Una solución del primer diastereómero de elución N-[1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2,2-difluoro-1-hidroximetil-etil]-2-cloro-propionamida (442 mg, 1.180 mmol) en 4.4 mL de acetonitrilo se trató con hidróxido de potasio (86 mg, 1.298 mmol) y se agitó durante la noche. Se adicionó hidróxido de potasio adicional (26 mg, 0.472 mmol) y la mezcla de reacción se agitó, por otra noche. Eventualmente, la mezcla de reacción se sometió a partición entre HCl 1N y EtOAc. Las capas se separaron, se lavaron con salmuera y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron

sobre  $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  y se evaporaron. El producto en bruto se cristalizó a partir de TBME para producir 251 mg del compuesto base como cristales de color blanco.

HPLC:  $R_{tH1} = 2.221$  min; ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 338, 340$  (1 Br);

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO- $d_6$ , 360 MHz): 8.96 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.30 (dd, 1 H), 6.59 (t, J = 54 Hz, 1 H), 4.46 (d, 1 H), 4.23 - 4.15 (dd, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 1.33 (d, 3H).

**c) 5-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-2-metil-morfolina-3-tiona**

A una solución de 5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-2-metil-morfolin-3-ona (659 mg, 1.949 mmol) en 6.6 mL piridina se le adicionó pentasulfuro de fósforo (433 mg, 1.949 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C, durante 120 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a partición entre NaOH 0.1 N y EtOAc. Las capas se separaron, se lavaron con salmuera y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  y se evaporaron para producir 704 mg del compuesto base como una mezcla diastereomérica.

HPLC:  $R_{tH1} = 2.961$  min; ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 354, 356$  (1 Br),

$R_{tH1} = 3.007$  min; ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 354, 356$  (1 Br);

<sup>1</sup>H-RMN de mezcla diastereomérica (DMSO- $d_6$ , 360 MHz): 11.32 y 11.26 (s, 1H), 7.82 - 7.71 y 7.59 (m, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 1 H), 6.72 y 6.63 (t, J = 54 Hz, 1 H), 4.62 - 4.41 y 4.04 - 3.95 (m, 3H), 1.62 y 1.51 (d, 3H).

**d) Tertbutil éster del ácido [5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-2-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico**

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-2-metil-morfolina-3-tiona por medio de una secuencia similar como se describe para el ejemplo 42, etapas g) a j) como una mezcla diastereomérica (espuma de color blanco).

HPLC:  $R_{tH3} = 2.793$  min; ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 374$ ;

Rf (hexano/EtOAc 1/1): 0.40 (isómero 1, mancha mayor), 0.47 (isómero 2, mancha menor);

<sup>1</sup>H-RMN de la mezcla diastereomérica ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz, señales anchas debido a los rotámetros): 11.00 y 11.96 (s, 1H), 7.01 - 7.89 (m, 1H), 6.76 - 6.62 (m, 2H), 6.32 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.66 - 3.92 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 1.59 - 1.56 (s, 12H).

**e) Tert-butil éster del ácido (5-{5-[(5-ciano-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-5-difluorometil-2-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico**

Una solución del tert-butil éster del ácido [5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-2-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico (140 mg, 0.375 mmol), ácido 5-ciano-2-piridinacarboxílico (83 mg, 0.562 mmol) y HOAT (92 mg, 0.675 mmol) en 2 mL DMF se enfrió a 0 - 5°C. EDC (108 mg, 0.562 mmol) seguido por DIPEA (97 mg, 0.750 mmol) se adicionó. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 135 minutos, la mezcla se sometió a partición entre solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y EtOAc. Las capas se separaron, se lavaron con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , salmuera y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  y se evaporaron. El producto en bruto se purificó sobre una columna de sílica gel eluyendo con hexano/EtOAc 3/1 -> 2/1, para producir el compuesto base como una mezcla diastereomérica (espuma de color blanco).

Rf (hexano/EtOAc 2/1): 0.36 (isómero 1), 0.30 (isómero 2);

HPLC:  $R_{tH3} = 2.870$  min; ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 504$ ;

<sup>1</sup>H-RMN de mezcla diastereomérica ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz, señales anchas debido a los rotámetros): 11.14 y 11.07 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.95 y 8.92 (s, 1H), 8.50 - 8.42 (m, 1H), 8.26 y 8.24 (d, 1H), 8.16 - 7.97 (m, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.28 - 7.12 (m, 1H), 6.36 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.72 - 3.94 (m, 3H), 1.67 - 1.43 (m, 12H).

**f) [3-((3R\*,6R\*)-5-Amino-3-difluorometil-6-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico clorhidrato**

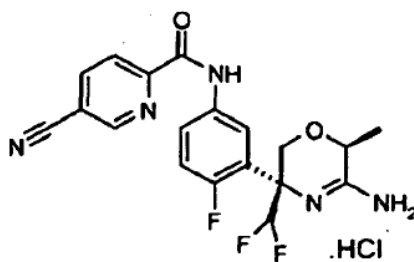
A una solución del tert-butil éster del ácido (5-{5-[(5-ciano-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-5-difluorometil-2-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico (170 mg, 0.338 mmol) en 1.95 mL de diclorometano se le adicionó 0.65 mL de TFA. Después de que la solución se ha agitado, durante 45 minutos se evaporó a temperatura ambiente. El residuo se recogió en EtOAc y se extrajo con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas se separaron, se lavaron con salmuera y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron. El producto en bruto se purificó sobre una columna de sílica gel eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/0.5-3% de EtOH:NH<sub>3</sub> 9:1 para producir un primer y un segundo isómero de elución. Cada isómero se disolvió individualmente en THF y se adicionaron 0.1 mL de HCl 1N en éter dietílico. Las mezclas se evaporaron para producir 35.8 mg del primer eluyente y 43.5 mg del segundo isómero de elución como sus clorhidratos correspondientes.

Los datos analíticos del primer isómero de elución, [3-((3R\*,6R\*)-5-Amino-3-difluorometil-6-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico clorhidrato:

HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 2.774 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 404;

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 600 MHz): 11.06 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.41 (t, 1H), 6.81 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 1.57 (d, 3H).

**Ejemplo 76: [3-((3R\*,6S\*)-5-Amino-3-difluorometil-6-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico clorhidrato**



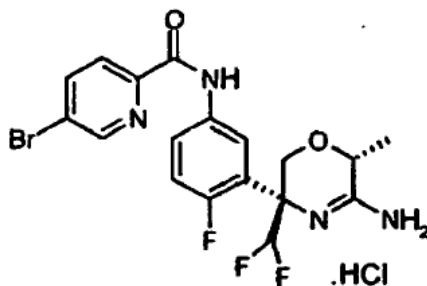
A una solución del tert-butil éster del ácido (5-{5-[(5-ciano-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-5-difluorometil-2-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico [ejemplo 75, etapa e)] (170 mg, 0.338 mmol) en 1.95 mL diclorometano, se le adicionaron 0.65 mL de TFA. Después de que la solución se ha agitado, durante 45 minutos este se evaporó a temperatura ambiente. El residuo se recogió en EtOAc y se extrajo con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas se separaron, se lavaron con salmuera y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron. El producto en bruto se purificó sobre una columna de sílica gel eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/0.5-3% EtOH:NH<sub>3</sub> 9:1 para producir un primer y un segundo isómero de elución. Cada isómero se disolvió individualmente en THF y se adicionaron 0.1 mL de HCl 1N en éter dietílico. Las mezclas se evaporaron para producir 35.8 mg del primer eluyente y 43.5 mg del segundo isómero de elución como sus clorhidratos correspondientes.

Los datos analíticos del segundo isómero de elución, [3-((3R\*,6S\*)-5-Amino-3-difluorometil-6-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico clorhidrato:

HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 2.746 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 404;

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 600 MHz): 11.17 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.16 - 8.10 (m, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.40 (t, 1H), 6.77 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.86 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 1.50 (d, 3H).

**Ejemplo 77: [3-((3R\*,6R\*)-5-Amino-3-difluorometil-6-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato**



**a) tert-butil éster del ácido (5-{5-[(5-bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-5-difluorometil-2-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico**

5 Este compuesto se preparó a partir del tert-butil éster del ácido 5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-2-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico [ejemplo 75, etapa d)] de una manera análoga como se describe para el ejemplo 75, etapa e).

Rf (hexano/EtOAc 3/1): 0.26 (isómero 1), 0.22 (isómero 2);

HPLC:  $R_{tH3} = 3.137$  min; ESIMS  $[M+H]^+ = .557/559$ ;

10  $^1H$ -RMN de la mezcla diastereomérica ( $CDCl_3$ , 360 MHz, señales anchas debido a los rotámeros): 11.04 y 10.97 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.63 - 8.57 (m, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 1H), 8.03 - 7.45 (m, 3H), 7.16 - 7.00 (m, 1 H), 6.24 (t, J = 54 Hz, 1 H), 4.62 - 3.86 (m, 3H), 1.56 - 1.34 (m, 12H).

**b) [3-((3R\*,6R\*)-5-Amino-3-difluorometil-6-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-difluoro-fenil]amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato**

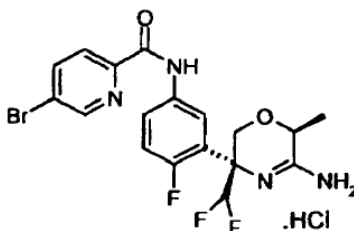
15 Se disolvió el tert-butil éster del ácido (5-{5-[(5-bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-5-difluorometil-2-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico (179 mg, 0.321 mmol) en solución de HCl 4 mol/L en dioxano (2.4 mL, 9.63 mmol) y se adicionaron 0.1 mL de solución de HCl 3 mol/L en metanol como un co-solvente. El recipiente de reacción sellado se calentó a 50°C, durante 120 minutos. La mezcla se evaporó; su residuo se recogió en EtOAc y se extrajo con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ . Las capas se separaron, se lavaron con salmuera y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron. El producto en bruto se purificó sobre una columna de sílica gel eluyendo con  $CH_2Cl_2/0.5-2\%$  de EtOH: $NH_3$  9:1 para producir un primer y un segundo isómero de elución. Cada isómero se disolvió individualmente en THF y se adicionaron 0.1 mL de HCl 1N en éter dietílico. Las mezclas se evaporaron para producir 37.0 mg del primer isómero de elución y 54.3 mg del segundo isómero de elución como sus clorhidratos correspondientes.

25 Los datos analíticos del primer isómero de elución, [3-((3R\*,6R\*)-5-Amino-3-difluorometil-6-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato:

HPLC:  $R_{tH3} = 2.910$  min; ESIMS  $[M+H]^+ = 457/459$ ;

$^1H$ -RMN (DMSO, 600 MHz): 10.93 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.35 (d, 1 H), 8.15 - 8.04 (m, 3H), 7.39 (dd, 1 H), 6.81 (t, J = 54 Hz, 1 H), 4.81 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 1.58 (d, 3H).

30 **Ejemplo 78: [3-((3R\*,6S\*)-5-Amino-3-difluorometil-6-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato**



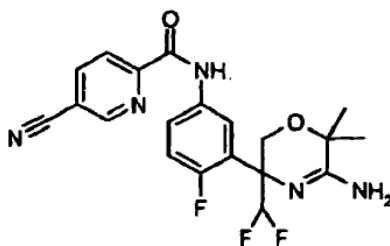
5 El tert-butil éster del ácido (5-(5-[(5-Bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-2-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico [ejemplo 77 etapa a)] (179 mg, 0.321 mmol) se disolvió en solución de HCl 4 mol/L en dioxano (2.4 mL, 9.63 mmol) y se adicionaron 0.1 mL de solución de HCl 3 mol/L en metanol como un co-solvente. El recipiente de reacción sellado se calentó a 50°C, durante 120 minutos. La mezcla se evaporó; su residuo se recogió en EtOAc y se extrajo con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas se separaron, se lavaron con salmuera y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron. El producto en bruto se purificó sobre una columna de sílica gel eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/0.5-2% de EtOH:NH<sub>3</sub> 9:1 para producir un primer y un segundo isómero de elución. Cada isómero se disolvió individualmente en THF y se adicionaron 0.1 mL de HCl 1N en éter dietílico. Las mezclas se evaporaron para producir 37.0 mg del primer isómero de elución y 54.3 mg del segundo isómero de elución como sus clorhidratos correspondientes.

10 Los datos analíticos del segundo isómero de elución, [3-((3R\*,6S\*)-5-Amino-3-difluorometil-8-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato:

HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 2.916 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 457/459;

15 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 600 MHz): 11.03 (s, 2H), 9.70 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.88 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 2H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.77 (t, J = 54 Hz, 1 H), 4.86 (d, 1 H), 4.34 (d, 1 H), 4.13 (d, 1 H), 1.50 (d, 3H).

**Ejemplo 79: [3-(5-Amino-3-difluorometil-6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico**



**a) 2-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-2-difluorometil-1-(2-nitro-bencenosulfonil)-aziridina**

20 El 2-amino-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-3,3-difluoro-propan-1-ol (13.04 g, 45.9 mmol) [ejemplo 42, etapa d)] se disolvió en 261 mL de acetonitrilo, se adicionaron 2-nitrobenzenosulfonil cloruro (22.38 g, 101 mmol) y hidrogenocarbonato de potasio (13.79 g, 138 mmol). La mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante la noche. Después de este periodo, la mezcla de reacción se enfrió y se sometió a partición entre solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y TBME. Las capas se separaron, se lavaron con salmuera y TBME. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y se evaporaron. El producto en bruto se purificó sobre una columna de sílica gel eluyendo con hexano/diclorometano 2/1 -> 1/2 para producir 7.71 g del compuesto base como cristales de color blanco.

25 HPLC: Rt<sub>H1</sub> = 3.309 min; ESIMS [M+Na]<sup>+</sup> = 473, 475 (1 Br);

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 8.33 - 8.26 (m, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 3H), 7.76 (dd, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.22 (t, J = 54 Hz, 1 H), 3.42 (s, 1H), 3.28 (s, 1H).

**b) Tert-butil éster del ácido 2-[2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-3,3-difluoro-2-(2-nitro-bencenosulfonilamino)-propoxil-2-metil-propiónico**

35 A una solución de tert-butil α-hidroxiisobutirato (533 mg, 3.32 mmol) en 4.5 mL de DMF y 0.75 mL de THF se le adicionó en porciones hidruo de sodio (133 mg, 3.32 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la mezcla de reacción se ha agitado, durante 15 minutos, se adicionó una solución de 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-difluorometil-1-(2-nitro-bencenosulfonil)-aziridina (1 g, 2.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt, durante 150 minutos y se inactivó con solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl. Se adicionó TBME, las capas se separaron, se lavaron con salmuera y TBME. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y se evaporó. El producto en bruto se purificó sobre una columna de sílica gel eluyendo con hexano/EtOAc 6/1 -> 5/1 para producir 1.10 g del compuesto base como una resina de color amarillo pálido.

40 HPLC: Rt<sub>H7</sub> = 3.471 min; ESIMS [M+Na]<sup>+</sup> = 633, 635 (1 Br);

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 7.94 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1 H), 7.68 (t, 1H), 7.57 (d, 1 H), 7.49 (t, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 6.90 (dd, 1 H), 6.72 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.47 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).

**c) 5-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-2,2-dimetil-4-(2-nitrobencenosulfonil)-morfolin-3-ona**

5 A una solución de tert-butil éster del ácido 2-[2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-3,3-difluoro-2-(2-nitro-bencenosulfonilamino)-propoxi]-2-metil-propiónico (1.10 g, 1.80 mmol) en 8 mL de diclorometano, se le adicionaron 4 mL del ácido trifluoroacético. Después de que la mezcla de reacción se ha agitado a temperatura ambiente, durante 60 minutos, se evaporó para producir 1.10 g de un sólido de color blanco. Este sólido se disolvió directamente en una mezcla de 10 mL de diclorometano y N-metilmorfolina (546 mg, 5.40 mmol) seguido por la adición gota a gota de cloroformiato de etilo (293 mg, 2.70 mmol). Después de que la mezcla de reacción se ha agitado, durante 150 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se sometió a partición entre TBME y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Las capas se separaron, se lavaron con HCl 1N, salmuera y TBME. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y se evaporaron. El producto en bruto se cristalizó a partir de TBME/hexano para producir 822 mg del compuesto base como cristales de color blanco.

HPLC: Rt<sub>H6</sub> = 3.087 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 537, 539 (1 Br);

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 8.15 (d, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.65 (dd, 1 H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.18 (t, J = 54 Hz, 1 H), 7.09 (dd, 1 H), 4.49 (d, 1 H), 4.25 (d, 1 H), 1.56 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

**15 d) 5-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-2,2-dimetil-morfolin-3-ona**

A una solución de 5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-2,2-dimetil-4-(2-nitrobencenosulfonil)-morfolin-3-ona (6.29 g, 11.71 mmol) y ácido tioglicólico (1.83 g, 19.90 mmol) en 63 mL de DMF, se le adicionó carbonato de potasio (6.47 g, 46.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C. Después de 120 minutos, se adicionó ácido tioglicólico adicional (324 mg, 3.51 mmol). 30 minutos más tarde, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a partición entre EtOAc y agua. Las capas se separaron, se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, salmuera y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y se evaporaron. El producto en bruto se cristalizó a partir de TBME/hexano para producir 3.14 g del compuesto base como cristales de color blanco.

HPLC: Rt<sub>H1</sub> = 2.476 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 352, 354 (1 Br);

25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 360 MHz): 8.94 (s, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 6.55 (t, J = 54 Hz, 1 H), 4.20 (d, 1 H), 4.08 (d, 1 H), 1.37 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

**e) 5-Difluorometil-5-(2-fluoro-fenil)-2,2-dimetil-morfolin-3-ona**

30 5-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-2,2-dimetil-morfolin-3-ona (3.14 g, 8.92 mmol) y acetato de sodio (1.46 g, 17.83 mmol) se suspendieron en 100 mL de metanol y 10 mL de THF. Eventualmente, se adicionó Pd sobre carbón al 10 % (315 mg) y la mezcla de reacción se trató con hidrógeno (balón) a r.t. Después de 60 minutos la mezcla de reacción se filtró sobre celite y se evaporó. El residuo se sometió a partición entre solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y EtOAc. Las capas se separaron, se lavaron con salmuera y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y se evaporaron para producir 2.42 g del compuesto base como un sólido de color blanco.

HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 3.008 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 274;

35 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 360 MHz): 8.87 (s, 1H), 7.56 (t, 1 H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 6.54 (t, J = 54 Hz, 1 H), 4.19 (d, 1H), 4.09 (d, 1 H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (s, 1H).

**f) 5-Difluorometil-5-(2-fluoro-fenil)-2,2-dimetil-morfolina-3-tiona**

40 A una solución de 5-difluorometil-5-(2-fluoro-fenil)-2,2-dimetil-morfolin-3-ona (2.41 g, 8.82 mmol) y hexametildisiloxano (2.58 g, 15.88 mmol) en tolueno se adicionó pentasulfuro de fósforo (2.35 g, 10.58 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C y se agitó durante la noche. Después de que la mezcla de reacción se ha enfriado a temperatura ambiente, se le adicionaron 23 mL de acetona y 33 mL de solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10% peso/peso). Esta mezcla se agitó, durante 90 minutos y a continuación se sometió a partición entre agua y EtOAc. Las capas se separaron, se lavaron con NaOH 0.1 N, salmuera y EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y se evaporaron. El producto en bruto se cristalizó a partir de TBME/hexano para producir 2.28 g del compuesto base como cristales de color blanco

HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 3.503 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 290;

45 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 360 MHz): 11.13 (s, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 6.61 (t, J = 54 Hz, 1 H), 4.19 (dd, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).

**g) 5-Difluorometil-5-(2-fluoro-fenil)-2,2-dimetil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina**

Se disolvió el 5-difluorometil-5-(2-fluoro-fenil)-2,2-dimetil-morfolina-3-tiona (2.50 g, 8.64 mmol) en solución de NH<sub>3</sub> 7 mol/L en metanol (40.7 mL, 285 mmol). El recipiente de reacción sellado se calentó a 80°C, durante 7 h, a continuación la temperatura se bajó a 70°C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y purificó en una columna de sílica gel eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1-4% de EtOH:NH<sub>3</sub> 9:1 para producir 2.09 g del compuesto base como un sólido de color blanco crema.

HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 2.575 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 273;

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 360 MHz): 7.78 (t, 1 H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 2H), 6.14 (s, 2H), 6.11 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.11 (dd, 1 H), 3.87 (d, 1 H), 1.39 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

**h) [3-(5-Amino-3-difluorometil-6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico**

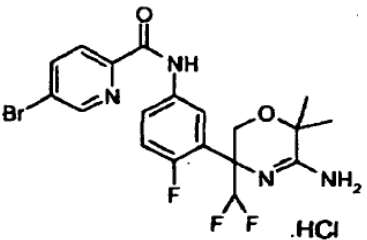
Este compuesto se obtuvo a partir de 5-difluorometil-5-(2-fluoro-fenil)-2,2-dimetil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina por medio de una secuencia similar como se describe para el ejemplo 98 etapas h) a l). Con la excepción de que después de la extracción, la base no se convirtió en un clorhidrato. La base libre se cristalizó a partir del 2-propanol en lugar de producir el compuesto base como cristales de color blanco.

HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 2.818 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 418;

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 600 MHz): 10.84 (s, 1H), 9.20 (s, 1 H) 8.58 (d, 1H), 8.28 (d, 1 H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1 H), 7.18 (t, 1H), 6.13 (s, 2H), 6.13 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.04 (d, 1 H), 3.87 (d, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

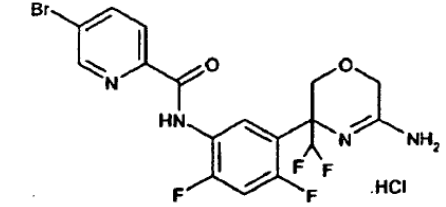
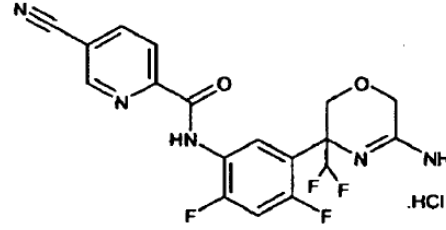
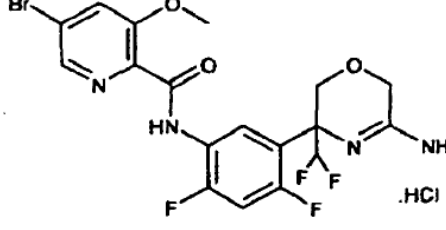
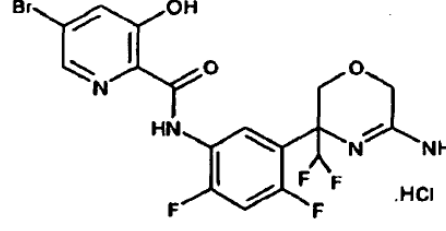
**Ejemplo 80:** Los compuestos enumerados en la Tabla 10 se pueden preparar por medio de un procedimiento análogo al usado en el ejemplo 79, utilizando HCl 4N en dioxano en la última etapa.

Tabla 10

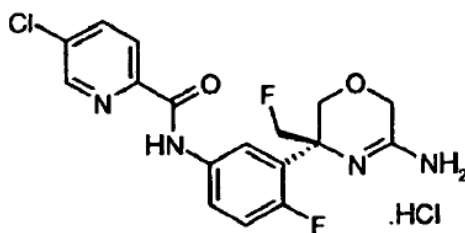
Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
80	 <p>[3-(5-Amino-3-difluorometil-6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amide ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.01 (s, 2H), 9.76 (s, 1H) 8.97 (s, 1H), 8.88 (s, 1 H), 8.35 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 6.79 (t, J = 54 Hz, 1 H), 4.21 (dd, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)	471, 473

**Ejemplos 81 a 84:** Los compuestos enumerados en la Tabla 11 se pueden preparar por medio de un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 34, a partir de 1,5-dibromo-2,4-difluoro-benceno.

Tabla 11

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
81	 <p data-bbox="343 660 813 772">[5-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.45 (s, 1 H), 8.88 (d, 1 H), 8.33 (dd, 1 H), 8.16 (t, 1 H), 8.06 (d, 1H), 7.37 (t, 1 H), 6.21 (br. s., 2 H), 6.09 (t, 1 H, CHF <sub>2</sub> ), 4.19 (dd, 1 H), 4.02 (d, 1 H), 3.91 (d, 1 H), 3.80 (d, 1 H)	461, 463
82	 <p data-bbox="343 1064 813 1176">[5-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.06 (s, 1 H), 10.76 (s, 1 H), 9.76 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.61 (dd, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 7.94 (t, 1 H), 7.66 (t, 1 H), 6.76 (t, 1 H, CHF <sub>2</sub> ), 4.77 - 4.58 (m, 2 H), 4.36 (d, 1 H), 4.21 (d, 1 H)	408
83	 <p data-bbox="343 1473 813 1585">[5-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.07 (s, 1 H), 10.37 (s, 1 H), 9.77 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.06 - 7.98 (m, 2 H), 7.62 (t, 1 H), 6.76 (t, 1 H, CHF <sub>2</sub> ), 4.76 - 4.59 (m, 2 H), 4.37 (d, 1 H), 4.19 (d, 1 H), 3.91 (s, 3 H)	491, 493
84	 <p data-bbox="343 1883 813 1995">[5-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.99 (br. s., 1 H), 11.03 (br. s., 1 H), 10.96 (br. s., 1 H), 9.74 (br. s., 1 H), 8.76 (br. s., 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.82 (br. s., 1 H), 7.66 (br. s., 1 H), 6.75 (t, 1 H, CHF <sub>2</sub> ), 4.70 - 4.61 (m, 2 H), 4.36 (d, 1 H), 4.20 (d, 1 H)	477, 479



**Ejemplo 85: [3-((R)-5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 6-cloro-piridina-2-carboxílico clorhidrato****a) 4-Bromo-1-fluoro-2-nitrometil-benceno**

- 5 Una mezcla de 4-bromo-1-fluoro-2-bromometil-benceno (5 g, 18.66 mmol) y  $\text{AgNO}_2$  (3.45 g, 22.39 mmol) se agitaron en 62 ml de TBME, durante 7 h. La mezcla oscura se filtró sobre celite, se lavó con TBME y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en sílica gel (heptano/EtOAc 20/1) para proveer el compuesto base como un aceite de color amarillo.

TLC (Hex: EE/9:1) Rf 0.3

- 10 HPLC:  $R_{tH4}$  = 2.449 min;

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz): 7.64-7.58 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 5.50 (s, 2H).

**b) 2-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-2-nitro-propano-1,3-diol**

- 15 Una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrometil-benceno (7.75 g, 33.1 mmol), formaldehído (35 %, acuoso) (5.47 ml, 69.5 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.3 ml, 16.56 mmol) se agitaron en 66 ml de dioxano, durante 3 h. La solución se diluyó con salmuera y se extrajo con TBME. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en sílica gel (heptano/EtOAc 3/1) para proveer el compuesto base como un sólido de color blanco.

TLC (Hex: EE/2:1) Rf 0.24

HPLC:  $R_{tH4}$  = 2.070 min; ESIMS  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  = 316, 318 (1 Br);

- 20  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO, 360 MHz): 7.65-7.60 (m, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 5.50 (s, 2 H), 4.20 (br t, 4 H).

**c) 2-Amino-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-propano-1,3-diol**

- 25 Una solución de 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-nitro-propano-1,3-diol (7 g, 23.8 mmol) en 35 ml de AcOH se adicionó gota a gota a una mezcla de zinc (9.34 g, 143 mmol) en 35 ml de AcOH mientras que la temperatura no subiera por encima de 40 °C. La mezcla se agitó, durante 1 h, se filtró sobre celite y se lavó con MeOH. El filtrado se evaporó, se diluyó con agua y se lavó con TBME. La capa acuosa se basificó con NaOH 2 N y  $\text{NH}_3$  (25 %, acuoso), se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó para proveer el compuesto base como un sólido de color blanco crema.

TLC (EE: MeOH/19:1 + 1 %  $\text{NH}_3$  (25%, acuoso)) Rf 0.38

HPLC:  $R_{tH2}$  = 2.332 min; ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 246, 266 (1 Br);

- 30  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO, 360 MHz): 7.82 (dd, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.71 (br s, 2 H), 3.36 (dd, 4 H), 2.20 (br s, 2 H).

**d) N-[1-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-2-hidroxi-1-hidroximetil-etil]-2-cloroacetamida**

- 35 Una solución de cloro-acetil cloruro (6.39 ml, 80 mmol) en 10 ml de ACN se adicionó gota a gota a una mezcla de 2-amino-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-propano-1,3-diol (5.3 g, 20 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (11.1 g, 80 mmol) en 90 ml de ACN mientras que la temperatura no subiera por encima de 35 °C. La mezcla se agitó, durante 2 h. Se le adicionó MeOH (40 ml, 99 mmol) y después de 5 min de agitación la mezcla se filtró sobre celite y se lavó con MeOH. El filtrado se acidificó con solución de ácido cítrico (10 %, acuoso) (pH 4-5) y se evaporó parcialmente. La capa acuosa restante

se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub> (10 %, acuoso) y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para proveer el compuesto base como un sólido de color blanco crema.

TLC (Hex: EE/1:1) Rf 0.23

HPLC: Rt<sub>H4</sub> = 1.966 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 340, 342 (1 Br);

5 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 360 MHz): 8.19 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 5.00 (t, 2H), 4.19 (s, 2 H), 3.98-3.81 (m, 4H).

**e) 5-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-5-hidroximetil-morfolin-3-ona**

10 Una mezcla de N-[1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-hidroxi-1-hidroximetil-etil]-2-cloroacetamida (6.34 g, 18.62 mmol) y tert-butóxido de potasio (2.09 g, 18.62 mmol) en 62 ml de t-BuOH se sometió a reflujo, durante 30 min. Se adicionaron 19 ml de HCl 1N y agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se recrystalizó en Hex/ EtOAc para proveer el compuesto base como un sólido de color blanco crema.

TLC (Hex: EE/1:2) Rf 0.25

HPLC: Rt<sub>H4</sub> = 1.885 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 304, 306 (1 Br);

15 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 360 MHz): 8.49 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 5.25 (t, 1H), 4.15 (d, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.91 (d, 1H), 3.79-3.62 (m, 2 H).

**f) 5-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-5-fluorometil-morfolin-3-ona**

20 A una solución de 5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5-hidroximetil-morfolin-3-ona (1.6 g, 5.26 mmol) en 30 ml de THF se le adicionó gota a gota dietilaminoazufre trifluoruro (0.97 ml, 7.34 mmol) y se agitó, durante 2 h. La solución incolora se adicionó lentamente a una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> enfriada con hielo (10 %, acuoso) y se extrajo con TBME. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en sílica gel (heptano/EtOAc 3/1) para proveer el compuesto base como un sólido ligeramente amarillo.

TLC (Hex: EE/1:1)Rf 0.43

HPLC: Rt<sub>H4</sub> = 2.136 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 306, 308 (1 Br);

25 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 7.50-7.40 (m, 2H), 6.95 (dd, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.86-4.58 (m, 2 H), 4.22-4.11 (m, 2H), 4.07-3.98 (m, 2H).

**g) tert-butil éster del ácido [5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico**

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5-fluorometil-morfolin-3-ona por medio de una secuencia similar como se describe para el ejemplo 42 etapas g) a j).

TLC (Hex: EE/1:1) Rf 0.38

30 HPLC: Rt<sub>H2</sub> = 2.778 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 342;

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 360 MHz, señales anchas debido a los rotámeros): 9.79 (s, 1H), 6.82 (br t, 1H), 6.70-6.62 (m, 1H), 6.51-6.43 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.70-4.38 (m, 4H), 3.95-3.81 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

**h) tert-butil éster del ácido [(R)-5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico**

35 El producto racémico tert-butil éster del ácido [5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico se separó con HPLC preparativa en Chiralpak AD 20 μm 5 x 50x100 mm (5x SMB columnas) (Velocidad de flujo: 65 ml/ min; Detección UV: 220 nm). El compuesto deseado fue el enantiómero (R) de elución más lenta.

Pureza: 99.0 % de ee

[α]<sub>D</sub> = -140 ° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**l) Tert-butil éster del ácido ((R)-5-{5-[(5-cloro-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico**

5 El tert-butil éster del ácido [(R)-5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico (75 mg, 0.22 mmol), ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico (38.1 mg, 0.242 mmol), HOAt (38.9 mg, 0.286 mmol), EDC (63.2 mg, 0.33 mmol) y Et<sub>3</sub>N (77 µl, 0.549 mmol) se disolvieron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se agitó, durante 14 h. La solución se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en sílica gel (heptano/EtOAc 6/1) para proveer el compuesto base como un sólido de color blanco.

TLC (Hex: EE/ 2:1) Rf 0.46

HPLC: Rt<sub>H1</sub> = 2.668 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 481, 483 (1 Cl);

10 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 360 MHz, señales anchas debido a los rotámeros): 9.79 (br s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.29 (d, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.65-7.55 (br m, 1 H), 7.10-7.00 (m, 1H), 4.75-4.45 (br m, 4 H), 4.19 (d, 1 H), 3.91-3.81 (1H), 1.46 (br s, 9H).

**j) [3-((R)-5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico clorhidrato**

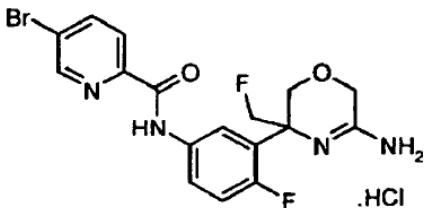
15 Una solución de tert-butil éster del ácido ((R)-5-{5-[(5-cloro-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico (106 mg, 0.22 mmol), HCl 4N/ Dioxano (1.1 ml, 4.41 mmol) y HCl 3 N/ MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agitó, durante 15 h a temperatura ambiente y, durante 2 h a 40 °C para completar la conversión. La solución de color amarillo se evaporó y se recogió en MeOH. Se adicionó TBME y entre tanto el precipitado se separó por filtración para proveer el compuesto base.

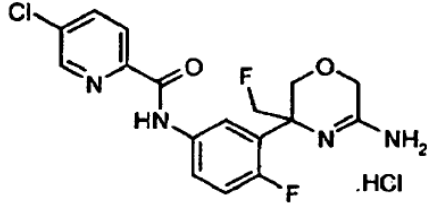
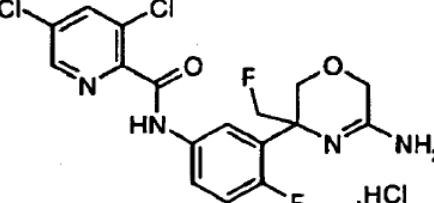
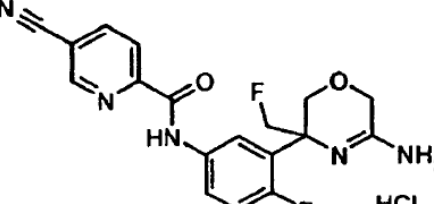
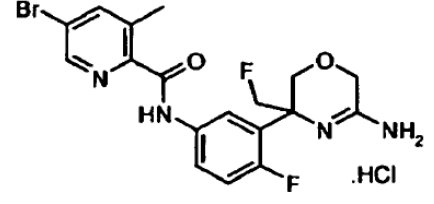
20 HPLC: Rt<sub>H2</sub> = 3.033 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 381, 383 (1 Cl);

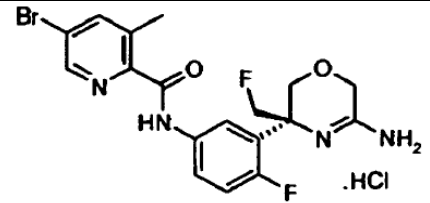
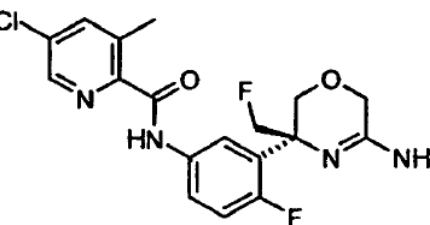
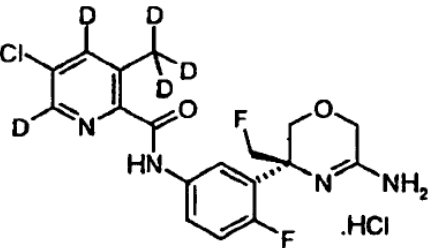
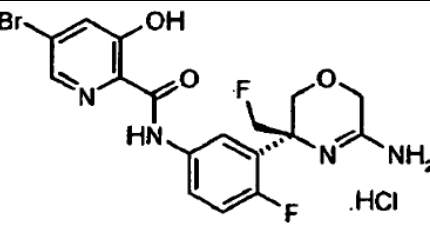
<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 360 MHz): 11.90 (s, 1H), 11.85 (br s, 1H), 9.50 (br s, 1H), 8.83-8.80 (m, 1H), 8.25-8.15 (m, 2H), 8.10-8.01 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 2H), 5.08-4.97 (m, 1 H), 4.95-4.82 (m, 1H), 4.71-4.60 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H).

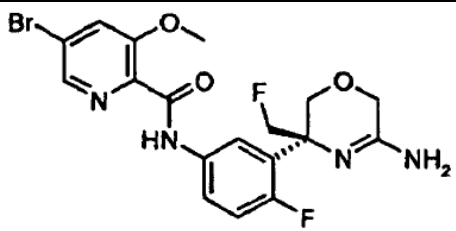
25 **Ejemplos 86 a 95:** Los compuestos enumerados en la Tabla 12, se pueden preparar por medio de un procedimiento análogo al usado en el ejemplo 85, utilizando el racémico tert-butil éster del ácido [5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico [ejemplo 85, etapa g)] o tert-butil éster del ácido [(R)-5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico [ejemplo 85, etapa g)].

Tabla 12

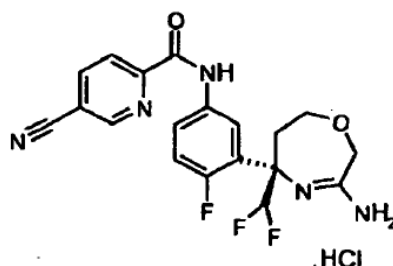
Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
86	 <p>[3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.95-10.85 (m, 2H), 9.62-9.51 (m, 1H), 8.89(s, 1H), 8.80-8.75 (m, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.08-8.05 (m, 1 H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 5.00-4.85 (m, 1H), 4.70-4.59 (m, 1H), 4.18-4.05 (m, 1H)	425, 427

Ejemplo	Compuesto	$^1\text{H-RMN}$ ( $\delta$ ; DMSO- $d_6$ )	MS [ $m/z$ ; ( $M+1$ ) $^+$ ]
87	 <p>[3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.95-10.90 (m, 2H), 9.60-9.55 (m, 1H), 8.81-8.78 (m, 2H), 8.23-8.21 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 5.00-4.70 (m, 2H), 4.69-4.59 (m, 2H), 4.19-4.09 (m, 2H)	381, 383
88	 <p>[3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.02-10.95 (m, 2H), 9.60 (s, 1 H), 8.85 (s, 1H), 8.74 (s, 1 H), 8.47 (s, 1H), 7.94-7.87 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 5.02-4.83 (m, 2H), 4.69-4.59 (m, 2H), 4.19-4.07 (m, 2H)	415, 417
89	 <p>[3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.07 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.10-8.03 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 1H), 5.03-4.83 (m, 2H), 4.69-4.58 (m, 2H), 4.17-4.08 (m, 2H)	372
90	 <p>[3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.89 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00-7.96 (m, 1 H), 7.90 (dd, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 5.01-4.82 (m, 2H), 4.69-4.58 (m, 2H), 4.17-4.08 (m, 2H), 2.55 (s, 3H)	439, 441

Ejemplo	Compuesto	$^1\text{H-RMN}$ ( $\delta$ ; DMSO- $d_6$ )	MS [ $m/z$ ; ( $M+1$ ) $^+$ ]
91	 <p data-bbox="338 593 815 705">[3-((R)-5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.84 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.54-9.46 (m, 1H), 8.73-8.66 (m, 2H), 8.22-8.19 (m, 1H), 8.03-7.96 (m, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 5.08-4.95 (m, 1H), 4.95-4.82 (m, 1H), 4.72-4.59 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H), 2.58 (s, 3H)	439, 441
92	 <p data-bbox="338 1001 815 1086">[3-((R)-5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-piridina-2-carboxílico</p>	10.51 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.55-4.48 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 4.00-3.77 (m, 4H), 2.53 (s, 3H)	395, 397
93	 <p data-bbox="338 1404 815 1512">[3-((R)-5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-4,6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.85 (d, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.50 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.01-7.95 (m, 1H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 5.03-4.89 (m, 2H), 4.69-4.58 (m, 2H), 4.18-4.08 (m, 2H)	400, 402
94	 <p data-bbox="338 1807 815 1915">[3-((R)-5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	12.25-12.12 (m, 1H), 11.14 (s, 1H), 10.92-10.83 (m, 1H), 9.58-9.47 (m, 1H), 8.79-8.68 (m, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.04-7.93 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.45-7.34 (m, 1H), 5.08-4.95 (m, 1H), 4.95-4.81 (m, 1H), 4.72-4.58 (m, 2H), 4.21-4.09 (m, 2H)	441, 443

Ejemplo	Compuesto	$^1\text{H-RMN}$ ( $\delta$ ; DMSO- $d_6$ )	MS [ $m/z$ ; ( $M+1$ ) $^+$ ]
95	 <p>[3-((R)-5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico</p>	10.48 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.79-7.71 (m, 1H), 7.19-7.08 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 4.05-3.80 (m, 7H)	455, 457

**Ejemplo 96: [3-((S)-3-Amino-5-difluorometil-2,5,6-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato**



5 **a) 1-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-2,2-difluoro-etanona**

Una solución de diisopropilamina (17.77 ml, 126 mmol) en 320 ml de THF se enfrió a  $-75^\circ\text{C}$  y se puso en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se adicionó una solución 1.6 M de BuLi en hexano (79 ml, 126 mmol). Cuando se enfrió de nuevo la solución de LDA, se adicionó 1-fluoro-4-bromobenceno. La temperatura de reacción se mantuvo por debajo de  $-60^\circ\text{C}$ . Después de 2.5 h, se adicionó rápidamente acetato de etilo difluoro (15.60 g, 126 mmol) y después de 15 minutos, la mezcla de reacción se calentó a  $-40^\circ\text{C}$ . Después de 15 minutos la mezcla se inactivó vertiéndola en HCl 1N enfriado con hielo. La mezcla se extrajo con éter de petróleo (B.p.  $40-60^\circ\text{C}$ ) y el extracto se secó con  $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . La cromatografía en sílica gel con hexano/TBME 9/1  $\rightarrow$  6/1 dio 22.1 g de líquido de color amarillo.

Rf (hexanos /EtOAc 6/1) = 0.28

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz): 8.09 (dd, 1 H), 7.79 (ddd, 1H), 7.17 (t, 1 H), 6.44 (t, J = 45 Hz, 1H).

15 **b) tert-butil éster del ácido [1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2,2-difluoro-et-(Z)-ilideno]-carbámico**

Una suspensión del 1,1-dimetiletil éster ácido 1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2,2-difluoro-etanona (16.0 g, 63.2 mmol) y N-(trifenilfosforanilideno)-carbámico (CAS 68014-21-1) (26.3 g, 69.6 mmol) en 12 ml de tolueno se agitó a  $100^\circ\text{C}$ , durante 2 días. La suspensión se hizo clara. Después de que se enfrió un poco, se adicionó hexano hasta que inicia la cristalización del óxido de trifenilfosfina. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía en sílica gel con hexano/TBME 1-5% para producir 11.37 g del compuesto base como un líquido de color amarillo.

Rf (hexano /EtOAc 6/1) = 0.65

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 360 MHz): 7.88 (dd, 1H), 7.71 (br, 1 H), 7.47 (t, 1H), 6.88 (br t, J = 54 Hz, 1 H), 1.29 (br s, 9H).

**c) Tert-butil éster del ácido [1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1-difluorometil-but-3-enil]-carbámico**

5 A una solución de tert-butil éster del ácido [1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2,2-difluoro-eth-(Z)-ilideno]-carbámico (9.61 g, 27.3 mmol) en 114 ml de THF a -75°C, se le adicionó gota a gota solución 2 mol/L de cloruro de alilmagnesio en THF (15.0 ml, 30 mmol). La temperatura de reacción no se dejó exceder -60°C. Después de 10 minutos la reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso al 10% y se extrajo con TBME. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se sometió a cromatografía en sílica gel con 1-5% de TBME/ hexano para producir 10.39 g del compuesto base.

HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 3.449 min; ESIMS [M+Na]<sup>+</sup> = 416, 418 (1 Br);

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 7.45 (dd, 1H), 7.35 (ddd, 1 H), 6.88 (dd, 1H), 6.28 (t, J = 54 Hz), 1H), 5.72-5.60 (m, 1 H), 5.13 (d, 1H), 5.12 (d, 1 H), 5.00 (brs, 1 H), 3.00-2.80 (m, 2H), 1.32 (br s, 9H).

10 **d) Tert-butil éster del ácido [1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1-difluorometil-3-hidroxi-propil]-carbámico**

15 Una suspensión de tert-butil éster del ácido [1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1-difluorometil-but-3-enil]-carbámico (5.11 g, 12.96 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (1.63 g, 19.44 mmol) en 90 ml de DCM y 30 ml de MeOH se enfrió a -75°C. Una mezcla de O<sub>3</sub> en oxígeno gaseoso se introdujo hasta que el color azul persistió. El exceso de ozono se retiró mediante burbujeo a través de oxígeno gaseoso, durante 10 minutos. Se adicionó NaBH<sub>4</sub> (0.981 g, 25.9 mmol) como un sólido en tres porciones. La mezcla se agitó 10 min a -75°C y a continuación se dejó calentar a 0°C. Después de 30 min, la mezcla se vertió sobre HCl 1N enfriado con hielo y se extrajo con TBME. La fase orgánica se lavó con HCl 1N, salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y se evaporó. La cromatografía en sílica gel (hexanos /15-35% de EtOAc) proporcionó 4.75 g del compuesto base como una resina incolora.

HPLC: Rt<sub>H8</sub> = 2.359 min; ESIMS [M+Na]<sup>+</sup> = 420, 422 (1 Br);

20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 360 MHz): 7.68 (br, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.57 (t, J = 54 Hz, 1 H), 4.77 (t, 1 H), 3.52-3.34 (m, 2H), 2.29 (br s, 2H), 1.36 (br, s, 9H).

**e) N-[1-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-1-difluorometil-3-hidroxi-propil]-2-cloro-acetamida**

25 Se disolvió el tert-butil éster del ácido [1-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-1-difluorometil-3-hidroxi-propil]-carbámico (4.75 g, 11.93 mmol) en 89 ml de HCl 4N en dioxano. La mezcla se agitó 1 h y se evaporó para producir 4.2 g de un sólido de color blanco. El sólido se suspendió en 60 ml de ACN y se adicionó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.59 g, 7.7 mmol). La suspensión agitada se enfrió a 0°C y se adicionó gota a gota cloruro de cloroacetilo (4.04 g, 35.8 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante la noche. La mezcla se diluyó con TBME, se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y se evaporó para producir 5.25 g del producto diacilado en bruto. Este intermedio en bruto se disolvió en 60 mL de MeOH y se adicionó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (330 mg, 2.39 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y TBME. Las capas se separaron y lavaron con salmuera y TBME. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y se evaporaron. El producto en bruto se purificó sobre una columna de sílica gel eluyendo con hexano/EtOAc 4/1 -> 3/1 -> 2/1. Las fracciones puras se combinaron y evaporaron para producir 3.81 g del compuesto base como una resina incolora.

HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 3.097 min; ESIMS [M+Na]<sup>+</sup> = 374, 376 (1 Br);

35 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 8.56 (br, s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.79 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 3H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 2.45 (t, 2H), 1.19 (d, 1H).

**f) 5-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-[1,4]oxazepan-3-ona**

40 A una solución en reflujo de tert-butilato de potasio (1.63 g, 14.52 mmol) en 555 ml de t-BuOH, se le adicionó gota a gota una solución de N-[1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1-difluorometil-3-hidroxi-propil]-2-cloro-acetamida (2.72 g, 7.26 mmol) en 45 ml de THF durante un periodo de 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con HCl 1N. Se adicionó EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se cristalizó a partir de DCM/TBME para proveer el compuesto base como cristales de color blanco. HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 2.989 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 338, 340 (1 Br); <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 360 MHz): 8.38 (s, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 6.20 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.04 (d, 1 H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.73-2.56 (m, 2H).

45 **g) Tert-butil éster del ácido [5-(3-Amino-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-il]-carbámico**

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-[1,4]oxazepan-3-ona por medio de una secuencia similar como se describe para el ejemplo n75, etapa c) y ejemplo 42, etapas g) a j) como una espuma incolora.

HPLC:  $R_{t_{H_3}} = 2.410$  min; ESIMS  $[MH+H_2O]^+ = 392$ ,

$R_{t_{H_3}} = 2.595$  min; ESIMS  $[MH]^+ = 374$ ;

$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 360 MHz, señales anchas debido a los rotámeros): 11.09 (s, 1 H), 6.96 - 6.88 (dd, 1H), 6.71 - 6.62 (m, 2H), 6.11 (t, J = 54 Hz, 1 H), 4.47 - 4.25 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.74 - 3.55 (m, 3H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.65 - 2.50 (m, 1H), 1.58 (s, 9H).

**h) Tert-butil éster del ácido [(S)-5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-il]-carbámico**

El tert-butil éster del ácido [5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-il]-carbámico racémico (1.62 g, 4.04 mmol) se separó con un Sistema VWR HPLC preparativa en una columna Chiralpak AD 20um 4x 50x100 (4x SMB columnas); eluyente: heptano/etanol 70/30; flujo = 65 ml/min; detección UV a 220 nm. Como resultado, 754 mg del compuesto deseado base (isómero (s)) se obtuvo como el primer isómero de elución. Pureza: > 99.5 %ee.

$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 360 MHz, señales anchas debido a los rotámeros): 11.08 (s, 1H), 6.96 - 6.88 (dd, 1 H), 6.71 - 6.63 (m, 2H), 6.11 (t, J = 54 Hz, 1 H), 4.47 - 4.26 (m, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 1 H), 3.80 - 3.56 (m, 3H), 2.78 - 2.70 (m, 1 H), 2.64 - 2.51 (m, 1 H), 1.58 (s, 9H).

$\alpha_D = -166.5^\circ$  (c = 1, solvente =  $CHCl_3$ )

**i) Tert-butil éster del ácido ((S)-6-{5-[(5-ciano-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-5-difluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-il)-carbámico**

Una solución de tert-butil éster del ácido [(S)-5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-il]-carbámico (51.2 mg, 0.137 mmol), ácido 5-ciano-2-piridinacarboxílico (30.5 mg, 0.206 mmol) y HOAT (33.6 mg, 0.247 mmol) en 0.6 mL de DMF se enfrió a 0 - 5°C. Se adicionaron EDC (39.4 mg, 0.206 mmol) y DIPEA (35.4 mg, 0.274 mmol). La solución resultante se dejó calentar hasta rt durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se sometió a partición entre solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y EtOAc. Las capas se separaron, se lavaron con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ , salmuera y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4 \cdot H_2O$  y se evaporaron. El producto en bruto se purificó sobre una columna de sílica gel eluyendo con hexano/EtOAc 3/1 -> 1.5/1 para producir 67.7 mg del compuesto base como una resina incolora.

HPLC:  $R_{t_{H_1}} = 2.492$  min; ESIMS =  $[M+H]^+ 504$ ;

$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 360 MHz, señales anchas debido a los rotámeros): 11.10 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.35 (d, 1 H), 8.28-8.19 (m, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1 H), 7.10 (t, 1H), 6.08 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.43-4.15 (m, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 1 H), 3.59-3.42 (m, 1 H), 2.74-2.65 (m, 1 H), 2.62 - 2.47 (m, 1 H), 1.49 (s, 9H).

**j) [3-((S)-3-amino-5-difluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato**

Se disolvió el tert-butil éster del ácido ((S)-5-{5-[(5-Ciano-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-5-difluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-il)-carbámico (67.7 mg, 0.134 mmol) en 0.75 mL de diclorometano y 0.25 mL del ácido trifluoroacético. La solución se agitó a, durante 45 minutos y a continuación se evaporó a temperatura ambiente. El residuo se disolvió en EtOAc y se extrajo con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ . Las capas se lavaron con salmuera y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se evaporaron. El producto en bruto se disolvió en THF, se adicionaron 0.2 mL de solución 1 mol/L de HCl en éter dietílico y la mezcla se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de etanol y TBME para producir 48 mg del compuesto base como cristales de color blanco.

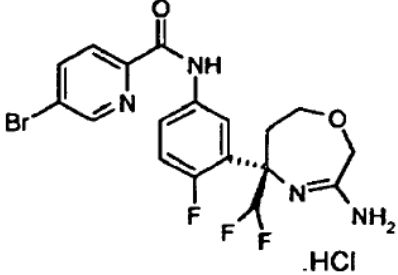
HPLC:  $R_{t_{H_3}} = 2.629$  min; ESIMS  $[M+H]^+ = 404.0$ ;

$^1H$ -RMN (DMSO, 600 MHz): 11.11 (s, 1H), 10.20 (s, 1H) 9.75 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.60 (d, 1 H), 8.30 (d, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.55 (t, J= 54Hz, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.52 (d, 1 H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 1H), 2.79-2.68 (m, 2H).

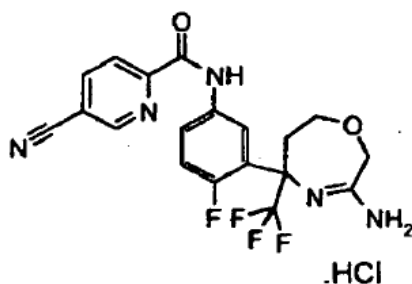
**Ejemplo 97:** El compuesto enumerado en la Tabla 13, se puede preparar por medio de un procedimiento análogo al usado en el ejemplo 96, utilizando HCl 4N en dioxano en la etapa j).



Tabla 13

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
97	 <p>[3-((S)-3-Amino-5-difluorometil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.97 (s, 1H), 10.17 (s, 1H) 9.74 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.11-8.05 (m, 2H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.54 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 2H)	457, 459

**Ejemplo 98: [3-(3-Amino-5-trifluorometil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico clorhidrato**



5

**a) Tert-butil éster del ácido [2,2,2-trifluoro-1-(2-fluoro-fenil)-et-(Z)-ilideno]-carbámico**

Una suspensión de 1-(2-fluoro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona (CAS 124004-75-7) (17.0 g, 88 mmol) y ácido N-(trifenilfosforanilideno)-carbámico 1,1-dimetil-etil éster (CAS 68014-21-1) (36.7 g, 97 mmol) en 17 ml de tolueno se agitó a 120°C, durante 18 h. La suspensión se hizo clara. Después de que se enfrió, se adicionó hexano hasta que inicia la cristalización del óxido de trifenilfosfina. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía en sílica gel con 1-5% de TBME/ hexanos para producir 11.37 g de un líquido de color amarillo.

R<sub>f</sub> (Hex/TBME 95/5) = 0.18

HPLC: R<sub>t</sub>H<sub>6</sub> = 3.168 min; ESIMS [M+Na]<sup>+</sup> = 314,

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 7.59-7.52 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.30-7.18 (m, 2H), 1.31 (s, 9H).

**15 b) Tert-butil éster del ácido [1-(2-Fluoro-fenil)-1-trifluorometil-but-3-enil]-carbámico**

A una solución del tert-butil éster del ácido [2,2,2-Trifluoro-1-(2-fluoro-fenil)-eth-(Z)-ilideno]-carbámico (16.63 g, 57.1 mmol) en 170 mL de THF a -75°, se le adicionó gota a gota solución 2 mol/L de cloruro de alilmagnesio en THF (31.4 ml, 62.8 mmol). La temperatura de reacción no se dejó exceder -60°C. Después de 30 minutos, la reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso al 10% y se extrajo con TBME. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y se evaporó. El producto en bruto se sometió a cromatografía en sílica gel con hexano/TBME 95/5 para producir 18.52 g del compuesto base.

HPLC: R<sub>t</sub>H<sub>3</sub> = 3.296 min; ESIMS [M+Na]<sup>+</sup> = 356;

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 7.49 (t, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.19 (t, 1 H), 7.14-7.06 (dd, 1H), 5.92 - 5.78 (m, 2H), 5.30-5.19 (m, 2H), 3.37 - 3.18 (br, m, 2H), 1.40 (br, s, 9H).

**c) Tert-butil éster del ácido [1-(2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-carbámico**

5 Una suspensión de tert-butil éster del ácido [[1-(2-fluoro-fenil)-1-trifluorometil-but-3-enil]-carbámico (9.27 g, 27.8 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (3.50 g, 41.7 mmol) en 168 ml de DCM y 56 ml de MeOH se enfrió a -75°C. Una mezcla de O<sub>3</sub> en oxígeno gaseoso se introdujo hasta que el color azul persistió. El exceso de ozono se retiró mediante burbujeo a través de oxígeno gaseoso, durante 10 minutos. Se adicionó NaBH<sub>4</sub> sólido (2.10 g, 55.6 mmol) en dos porciones. La mezcla se agitó 10 min a -75°C y a continuación se dejó calentar a 0°C. Después de 30 minutos, la mezcla se vertió sobre HCl 1N enfriado con hielo y se extrajo con TBME. La fase orgánica se lavó con HCl 1N, salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O y se evaporó. La cristalización a partir de hexano proporcionó 7.83 g del compuesto base como cristales de color blanco.

HPLC: Rt<sub>H1</sub> = 2.738 min; ESIMS [M+Na]<sup>+</sup> = 360;

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 360 MHz): 7.82 (br, s, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 4.79 (t, 1 H), 3.51-3.36 (m, 2H), 2.48 - 2.31 (m, 2H), 1.32 (br, s, 9H).

15 **d) 2-cloro-N-[1-(2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-acetamida**

Se disolvió el tert-butil éster del ácido [1-(2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-carbámico (7.83 g, 23.21 mmol) en 116 ml de HCl 4N en dioxano. La mezcla se agitó 1 h y se evaporó para producir 6.42 g de un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en 65 ml de diclorometano y piridina (11.3 mL, 139 mmol). La solución se enfrió a -15°C y se adicionó gota a gota cloruro de cloroacetilo (5.50 g, 48.7 mmol). La temperatura se mantuvo por debajo de -5°C. Posteriormente, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 40 minutos, la mezcla de reacción se sometió a partición entre HCl 1N y TBME. Las capas se separaron, se lavaron con salmuera y TBME. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O y se evaporaron. El producto en bruto se purificó en sílica gel eluyendo con hexano/EtOAc 3/1 -> 2/1 para producir 5.46 g de una mezcla de producto diacilado y O-acilado. Esta mezcla se disolvió en 80 mL de diclorometano. Se adicionó DIPEA (15.8 mL, 90.70 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a -75°C y se adicionó gota a gota cloruro de cloroacetilo (9.89 g, 87.57 mmol). Después de esto, la mezcla se agitó sin baño de enfriamiento, durante 15'. La mezcla de reacción se sometió a partición entre HCl 1N y TBME. Las capas se separaron, se lavaron con salmuera y TBME. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O y se evaporaron. El producto en bruto se purificó sobre una columna de sílica gel eluyendo con hexano/EtOAc 3/1 para producir 3.71 g del compuesto diacilado.

30 Con el fin de conseguir el compuesto base, el compuesto diacilado se disolvió en 50 mL de MeOH y se adicionó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (657 mg, 4.76 mmol). Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y TBME. Las capas se separaron, se lavaron con salmuera y TBME. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O y se evaporaron. El producto en bruto se purificó sobre una columna de sílica gel eluyendo con hexano/EtOAc 3/1 -> 2/1 -> 1.5/1 para producir 1.77 g del compuesto base como una resina de color amarillo.

35 HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 2:889 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 314;

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 360 MHz): 9.10 (br, s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 4.77 (br, t, 1H), 4.25 (dd, 2H), 3.54 - 3.40 (m, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 1 H), 2.58 - 2.48 (m, 1 H)

**e) 5-(2-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-[1,4]oxazepan-3-ona**

40 A una solución en reflujo de tert-butilato de potasio (1.31 g, 11.29 mmol) en 43 ml de t-BuOH, se le adicionó gota a gota una solución de 2-cloro-N-[1-(2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-acetamida (1.77 g, 5.64 mmol) en 35 ml de THF durante un periodo de 60 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con HCl 1N. Se adicionó EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O y se evaporó. El producto en bruto se purificó sobre una columna de sílica gel eluyendo con hexano/EtOAc 3/1 -> 2.5/1 para producir 1.19 g del compuesto base como cristales de color blanco.

45 HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 2.943 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 278;

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 7.58 (t, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1 H), 7.33 - 7.27 (m, 1 H), 7.18 (dd, 1H), 6.47 (br, s, 1 H), 4.16 (dd, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 1 H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.81 - 2.68 (m, 1 H).

**f) 5-(2-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-[1,4]oxazepano-3-tiona**

A una solución de 5-(2-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-[1,4]oxazepan-3-ona (1.19 g, 4.29 mmol) en 15 mL de THF, se le adicionó reactivo de Lawesson (955 mg, 2.36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se sometió a partición entre solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 mol/L) y TBME. Las capas se separaron, se lavaron con solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 mol/L), salmuera y TBME. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y se evaporaron. El producto en bruto se purificó sobre una columna de sílica gel eluyendo con hexano/EtOAc 95/5 -> 90/10 para producir 1.25 g del compuesto base como una resina de color amarillo.

HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 2.620 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 294;

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 8.42 (br, s, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.54 (dd, 2H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.85 - 2.73 (m, 1H).

#### g) 5-(2-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina

5-(2-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-[1,4]oxazepano-3-tiona (1.25 g, 4.26 mmol) se disolvió en solución 7 mol/L de NH<sub>3</sub> en metanol (27 mL, 128 mmol). El recipiente de reacción sellado se agitó durante la noche a r.t. La mezcla de reacción se evaporó, disuelta en TBME y se extrajo con HCl 1N. Las capas se separaron, se lavaron con agua y TBME. Las capas acuosas se combinaron, se basificaron mediante la adición de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido y se extrajo con diclorometano cuatro veces. Las capas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y se evaporaron para producir 1.12 g del compuesto base como cristales de color blanco.

HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 2.475 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 277;

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 7.50 (t, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 4.62 (br, s, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.76 (d, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 1H).

#### h) 5-(2-Fluoro-5-nitro-fenil)-5-trifluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina

A una solución de 5-(2-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (1.12 g, 4.05 mmol) en 12 mL de ácido sulfúrico concentrado (95 %), se le adicionó nitrato de potasio (533 mg, 5.27 mmol) en dos porciones. La mezcla de reacción se agitó a rt, durante 30 minutos, a continuación se vertió en hielo agua y TBME se adicionó. Las capas se separaron, se lavaron con agua y TBME. Las capas acuosas combinadas se basificaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido y se extrajo con EtOAc. Las capas de EtOAc se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y se evaporaron para producir 1.29 g del compuesto base como un sólido de color blanco.

HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 2.433 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 322;

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 360 MHz): 8.47 (dd, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H), 6.48 (br, s, 2H), 4.23 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H).

#### i) Tert-butil éster del ácido [5-(2-Fluoro-3-nitro-fenil)-5-trifluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-il]-carbámico

A una suspensión de la 5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-5-trifluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-ilamina (1.29 g, 4.02 mmol) en 10 mL de diclorometano y 15 mL de THF se le adicionaron DIPEA (779 mg, 6.02 mmol) y di-tert-butildicarbonato (1.14 g, 5.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y a continuación se calentó a 40°C, durante 24 h. Se adicionaron adicional DIPEA (104 mg, 0.8 mmol) y di-tert-butildicarbonato (175 mg, 0.8 mmol). La mezcla se agitó a 40°C, durante otras 8 h. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó y purificó en una columna de sílica gel eluyendo con hexano/TBME 9/1 -> 7/1 para producir 1.69 g del compuesto base como una espuma de color blanco.

HPLC: Rt<sub>H1</sub> = 3.445 min; ESIMS = [M-tBu]<sup>+</sup> 366;

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 8.41 - 8.34 (m, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 1H), 7.39 (br, s, 1H), 7.28 (t, 1H), 5.12 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 2H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 1.53 (s, 9H).

#### j) tert-butil éster del ácido [5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-il]-carbámico

Una solución de tert-butil éster del ácido [5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-5-trifluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-il]-carbámico (1.69 g, 4.01 mmol) en 10 mL etanol y 10 mL de THF se llevó bajo atmósfera de nitrógeno y se adicionaron 500 mg de Pd sobre carbón al 5 %. A continuación, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera

de hidrógeno (balón), durante 6 horas. A continuación, se filtró sobre celite y se evaporó. El producto en bruto se cristalizó a partir de hexano/TBME para producir 1.38 g del compuesto base como cristales de color blanco.

HPLC:  $R_{tH3} = 3.006$  min; ESIMS =  $[M+H]^+$  392;

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz, señales anchas debido a los rotámeros): 7.01 - 6.86 (m, 1 H), 6.76-6.62 (m, 2H), 4.96 (d, 1H), 4.58 (d, 1 H), 4.31 - 4.18 (dd, 1 H), 4.03 - 3.73 (m, 2H), 3.69 (s, 1 H), 3.57 (s, 1 H), 3.13 - 2.90 (dd, 1H), 2.70 - 2.46 (m, 1 H), 1.58 (s, 9H).

**k) tert-butil éster del ácido (5-{5-[(5-ciano-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-5-trifluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-il)-carbámico**

10 Una solución del tert-butil éster del ácido [5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-il]-carbámico (50 mg, 0.128 mmol), ácido 5-ciano-2-piridinacarboxílico (28.4 mg, 0.192 mmol) y HOAT (31.3 mg, 0.230 mmol) en 0.5 mL de DMF se enfrió a 0 - 5°C. Se adicionaron EDC (36.7 mg, 0.192 mmol) y DIPEA (33 mg, 0.256 mmol). La solución resultante se dejó calentar hasta rt durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se sometió a partición entre solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y EtOAc. Las capas se lavaron con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , salmuera y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  y se evaporaron. El producto en bruto se purificó sobre una columna de sílica gel eluyendo con hexano/EtOAc 4/1 -> 3/1 para producir 63.3 mg del compuesto base como un sólido de color blanco.

15 HPLC:  $R_{tH1} = 2.426$  min; ESIMS =  $[M+H_2O]^+$  540,

$R_{tH1} = 3.177$  min; ESIMS =  $[M+H]^+$  522;

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz, señales anchas debido a los rotámeros): 9.75 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.14 (dd, 1 H), 8.03 - 7.95 (m, 1 H), 7.48 - 7.39 (m, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 4.94 (d, 1 H), 4.46 (d, 1H), 4.19 (s, 1 H), 3.92 - 3.63 (m, 2H), 3.08 - 2.85 (m, 1H), 2.69 - 2.43 (m, 1 H), 1.42 (s, 9H).

**l) [3-(3-Amino-5-trifluorometil-2,6,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida ácido 6-ciano-piridina-2-carboxílico clorhidrato**

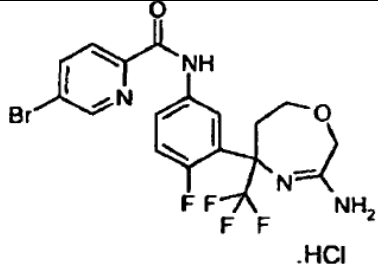
25 Se disolvió el tert-butil éster del ácido (5-{5-[(5-ciano-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-5-trifluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-3-il)-carbámico (63.3, 0.121 mmol) en 0.68 mL de diclorometano y 0.23 ml ácido trifluoroacético. La solución se agitó a, durante 45 minutos y a continuación se evaporó a temperatura ambiente. El residuo se disolvió en EtOAc y se extrajo con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Las capas se lavaron con salmuera y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron. El producto en bruto se disolvió en THF, 0.3 mL HCl solución 1 mol/L en éter dietílico se adicionó y la mezcla se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de etanol húmedo y TBME para producir 52.4 mg del compuesto base como cristales de color blanco.

30 HPLC:  $R_{tH3} = 2.814$  min; ESIMS  $[M+H]^+$  = 422;

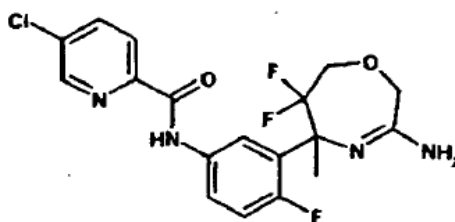
35  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO, 600 MHz): 11.15 (s, 1 H), 10.73 (s, 1H) 9.95 (s, 1H), 9.22 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 8.12 - 8.06 (m, 2H), 7.40 (dd, 1 H), 4.76 (d, 1 H), 4.49 (d, 1H), 3.98 - 3.93 (m, 1 H), 3.69 - 3.62 (m, 1 H), 2.99 - 2.92 (s, amplitud, 2H).

**Ejemplo 99:** El compuesto enumerado en la Tabla 14 se puede preparar por medio de un procedimiento análogo al usado en el ejemplo 98, utilizando HCl 4N en dioxano en la etapa l).

Tabla 14

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
99	 <p>.HCl</p> <p>[3-(3-Amino-5-trifluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-yl)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.01 (s, 1H), 10.71 (s, 1H) 9.93 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 3H), 7.39 (dd, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 3.98- 3.93 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (s, amplitud, 2H)	475, 477

**Ejemplo 100:** N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida



5

**a) Etil 3-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanoato**

A una solución enfriada con hielo de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (10.0 g, 49.2 mmol) en DMF seco (14 mL), se le adicionó polvo de indio (8.48 g, 73.7 mmol) y se agitó, durante 15 min. Se le adicionó etilbromodifluoroacetato (9.48 ml [14.98 g], 73.7 mmol) en DMF seco (10 mL) a la mezcla de reacción resultante y la temperatura de la mezcla de reacción se dejó calentar a rt (30 °C). La agitación continuó, durante 24 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción indicó la formación del producto. La mezcla de reacción se trató con solución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo (500 mL) mediante el lavado con agua, salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel utilizando 4% de acetato de etilo en Hexano para obtener el compuesto base como un líquido espeso incoloro. Rendimiento = 12.0 g (75 %). TLC (5 % de acetato de etilo en Hexano: R<sub>f</sub> = 0.2),

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75-7.68 (m, 1 H), 7.52-7.45 (m, 1H), 6.98 (t, 1H, J = 7 Hz), 5.52 (dt, 1H, J = 10 Hz, 4 Hz), 4.37 (q, 2H, J = 5 Hz), 2.9 (d, 1H), 1.35 (t, 3H).

**b) 1-(5-Bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoropropano-1,3-diol**

A una solución de etil 3-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanoato (20.0 g, 61.3 mmol) en Me-OH (160 mL), se le adicionó gota a gota NaBH<sub>4</sub> (7.0 g, 184.2 mmol) durante un periodo de 30 min. a 0 °C. La agitación se continuó, durante 1 h a 0 °C y la reacción se controló por TLC. Tras el consumo completo del material inicial, la masa de reacción se concentró bajo presión reducida y se trató con solución de cloruro de amonio saturada. La masa de reacción en bruto se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera (15 mL) seguido del secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto base con una pureza suficiente.

Rendimiento = 17 g (97 %). TLC (50 % de acetato de etilo en Hexano): R<sub>f</sub> = 0.32),

LCMS: RT<sub>H8</sub> = 0.665, [M-H]<sup>+</sup> = 283.0, 283.9,

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76-7.70 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 1H), 6.90 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 5.42 (dd, 1 H  $J = 8.2$  Hz, 4.0 Hz), 4.15-3.81 (m, 2H), 3.0 (s, 1H), 2.26 (s, 1 H).

**c) 1-(5-Bromo-2-fluorofenil)-3-(tert-butildimetilsilyloxy)-2,2-difluoropropan-1-ol**

5 A una solución enfriada con hielo de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoropropano-1,3-diol (17.0 g, 59.8 mmol) en DCN seco (200 mL) se le adicionó imidazol (12.2 g, 179.2 mmol) a  $0^\circ\text{C}$  y se agitó, durante 15 min. Se adicionó gota a gota *tert*-butildimetilsililcloruro (13.5 g, 89.5 mmol) a la mezcla de reacción resultante, durante un periodo de 30 min. y la agitación continuó, durante 2 h. La reacción se controló por análisis de TLC. Los sólidos formados en la  
 10 mezcla de reacción se separaron por filtración y filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de sílica gel con 2 % de acetato de etilo en Hexano como eluyente para proporcionar el compuesto base como un líquido incoloro. Rendimiento = 19 g (80 %). TLC (20 % de acetato de etilo en Hexano):  $R_f = 0.75$ ),

LCMS:  $R_{t_{H_8}} = 2.09$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 399.0$ ,

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77-7.69 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 1 H), 6.96 (t, 1H,  $J = 9$  Hz), 5.41 (dt, 1H,  $J = 14$  Hz, 3.4 Hz), 4.1-3.8 (m, 2H), 3.22 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz), 0.93 (s, 9.1 H), 0.16 (s, 6H).

15 **d) 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-2,2-difluoropropan-1-ona**

Una mezcla de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-2,2-difluoropropan-1-ol (19.0 g, mmol) y dicromato de piridinio (90.0 g, 239.2 mmol) en diclorometano (200 mL) se sometió a reflujo, durante 16 h bajo constante agitación. El catalizador se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener masa espesa de color marrón. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílica  
 20 gel con 1 % de acetato de etilo en Hexano para obtener el compuesto base como aceite incoloro. Rendimiento = 17.0 g (90 %). TLC (10 % de acetato de etilo en Hexano):  $R_f = 0.56$ ),

LCMS:  $R_{t_{H_8}} = 1.917$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 396.7, 398.6$ ,

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91-7.85 (m, 2H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.08 (t, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 4.12 (t, 1 H,  $J = 11.5$  Hz), 0.83 (s, 9H), 0.4 (6 H).

25 **e) N-(1-(5-bromo-2-fluorofenil)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-2,2-difluoropropilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida**

A una solución de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-2,2-difluoropropan-1-ona (16.0 g, 40.4 mmol) en THF seco (350 mL) se le adicionó  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (16.7 mL, 80.4 mmol) y 2-Metil-2-propano sulfonamida (5.8 g, 48.4 mmol) y se sometió a reflujo, durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo en bruto se purificó directamente por cromatografía en columna de sílica gel con 3 % de acetato de etilo en Hexano para proporcionar el compuesto base como un líquido incoloro. Rendimiento = 13.1 g (65.5 %). TLC (10 % de acetato de etilo en Hexano):  $R_f = 0.2$ ),  
 30

LCMS  $R_{t_{H_8}} = 2.29$   $[\text{M} + \text{H}]^+ = 499.9, 501.8$ ,

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48-7.29 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 4.10 (t, 1H), 1.23 (d, 9H), 0.96 (d, 9H), 0.5 (d, 6H).

35 **f) N-(2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(tert-butildimetilsililoxi)-3,3-difluorobutan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida**

A una solución de N-(1-(5-bromo-2-fluorofenil)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-2,2-difluoro-propilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (12 g, 24.04 mmol) en éter dietílico (120 mL) se le adicionó  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  (3M en éter dietílico) (41 mL, 120 mmol) a  $-25^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se llevó a  $0^\circ\text{C}$  y se mantuvo, durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a  $-35^\circ\text{C}$  y se inactivó mediante la adición gota a gota de una solución de cloruro de amonio saturada. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel con 8 % de acetato de etilo en Hexano para proporcionar el compuesto base como un líquido incoloro. Rendimiento = 8.8 g (71 %). TLC (20 % de acetato de etilo en Hexano):  $R_f = 0.33$ ),  
 40

LCMS:  $R_{t_{H_8}} = 2.161$   $[\text{M} + \text{H}]^+ = 516.1, 519.0$ ,

45  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71-7.62 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.0-6.84 (m, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.05-3.9 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.25 (s, 9H), 0.9 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

**g) 3-Amino-3-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluorobutan-1-ol**

Una solución de N-(2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(tert-butildimetilsililoxi)-3,3-difluorobutan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (8.8 g, 17.08 mmol) en MeOH seco (60 mL), se purgó con HCl gaseoso seco, durante 30 min a - 22 °C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se basificó con solución de NH<sub>4</sub>OH con enfriamiento. El producto se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto base como un líquido menos espeso de color. Rendimiento = 4.4 g (88 %). TLC (50 % de acetato de etilo en Hexano): R<sub>f</sub> = 0.35), LCMS: R<sub>tH8</sub> = 0.118 [M + H]<sup>+</sup> = 298.0, 299.9,

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68-7.59 (m, 1 H), 7.48-7.39 (m, 1 H), 6.99 (dd, 1H, J = 9 Hz, 4.5 Hz), 4.1-3.69 (m, 3H), 1.8 (s, 3H).

**h) N-(2-(5-bromo-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-4-hidroxiбутан-2-il)-2-cloroacetamida**

A una solución enfriada con hielo de 3-Amino-3-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluorobutan-1-ol (3.1 g, 10.4 mmol), en DCM (60 ml) se le adicionó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (2.74 g, 25.8 mmol en 7.0 mL de H<sub>2</sub>O) y se agitó, durante 10 min. A continuación, se adicionó cloroacetil cloruro (0.986 ml, 11.4 mmol) a la mezcla de reacción resultante y la agitación se continuó, durante 30 min a 0°C. Tras la formación del nuevo producto por análisis de TLC, se adicionó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 g, 10.4 mmol) en MeOH (17 mL) a la mezcla de reacción y se agitó a r.t, durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se separó la capa orgánica y se lavó sucesivamente con agua y solución de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto base como una goma incolora. Rendimiento = 3.3 g (78.5 %).

TLC (50 % de acetato de etilo en Hexano): R<sub>f</sub> = 0.55),

LCMS: R<sub>tH8</sub> = 1.287 [M + H]<sup>+</sup> = 374.0, 375.9,

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (s, 1H), 7.53-7.38 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H, J = 11 Hz, 7.5 Hz), 4.11-3.78 (m, 2H), 2.49 (t, 1 H, J = 7.4 Hz), 2.08 (d, 3H).

**i) 5-(5-Bromo-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-1,4-oxazepan-3-ona**

A una solución de t-BuOK (0.36 g, 3.2 mmol) en t-BuOH (10 mL), se le adicionó N-(2-(5-bromo-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-4-hidroxiбутан-2-il)-2-cloroacetamida (1.0 g, 2.6 mmol) t-BuOH (10 mL) a r.t y se calentó a temperatura de reflujo, durante 1 h 30 min. La mezcla de reacción se controló por análisis de TLC. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se ajustó a pH ~2 utilizando HCl 2 N. Se adicionó acetato de etilo para extraer el producto, la capa orgánica se lavó con agua, solución de salmuera, seguido del secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró bajo presión reducida. El compuesto en bruto (0.9 g) se transfirió, para la siguiente etapa sin purificación. LCMS: R<sub>tH8</sub> = 1.616 [M + H]<sup>+</sup> = 337.8, 339.9 (56 %); 1.482 [M + H]<sup>+</sup> = 675.1, 676.8 (34 %).

**j) 5-(5-Bromo-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-1,4-oxazepano-3-tiona**

A una solución de 5-(5-bromo-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-1,4-oxazepan-3-ona (2.0 g, 5.93 mmol) en THF (25 mL), se le adicionó reactivo de Lawesson (2.87 g, 7.1 mmol) a r.t y se calentó a temperatura de reflujo, durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó directamente por cromatografía en columna de sílica gel utilizando 4 % de acetato de etilo en Hexano para proporcionar el compuesto base como una goma incolora. Rendimiento = 1.0 g (50 %). LCMS: R<sub>tH8</sub> = 1.75 [M + H]<sup>+</sup> = 354.8, 355.7,

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (s, 1H), 7.59-7.41 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 4.81 (dt, J = 3 Hz, 16 Hz), 4.55 (d, 1H), 4.1-3.95 (m, 2H), 1.92 (s, 3H).

**k) 5-(5-bromo-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-1,4-oxazepan-3-imina**

Una mezcla de 5-(5-bromo-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-1,4-oxazepano-3-tiona (1.0 g, 2.83 mmol) y 10 % de NH<sub>3</sub>/ MeOH (25 mL) se agitó en un tubo sellado a r.t, durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía en columna de sílica gel con 5% de MeOH, 2 % de NH<sub>3</sub> en cloroformo para proporcionar el compuesto base como una goma de color marrón pálido. Rendimiento = 1.1 g (100 %). LCMS: R<sub>tH8</sub> = 0.146 [M + H]<sup>+</sup> = 337.0, 339.0,

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.87 (dd, 1H, J = 2.5 Hz, 6.4 Hz), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.09 (dd, 1 H, J = 5.1 Hz, 9.2 Hz), 6.08 (s, 2H), 4.32-4.11 (m, 3H), 3.97-3.83 (m, 1 H), 1.88 (d, 3 H).

**l) Tert-butil 5-(5-bromo-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-1,4-oxazepan-3-ilidenocarbamato**

A una solución de 5-(5-bromo-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-1,4-oxazepan-3-imina (1.1 g, 3.2 mmol) en THF seco (15 mL) se le adicionó diisopropil etil amina (0.84 mL, 4.8 eq) a 0 °C y se agitó, durante 15 min. Se adicionó di-tert-arilbutil pirocarbonato (0.98 mL, 4.2 eq) a la mezcla de reacción y se agitó 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel con 8 % de acetato de etilo en Hexano. Rendimiento = 950 mg (67 %). TLC (20 % de acetato de etilo en Hexano): Rf = 0.75),

LCMS: RT<sub>H8</sub> = 1.781 [M + H-Boc]<sup>+</sup> = 337.0, 339.0,

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.9 (s, 1 H), 7.61-7.39 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 1 H), 4.42-4.21 (m, 2H), 4.03- 3.81 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

**m) tert-butil 5-(5-azido-2-fluorofenil)-5,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-ilcarbamato**

10 A una solución de tert-butil 5-(5-bromo-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-1,4-oxazepan-3-ilidenocarbamato (1.72 g, 3.94 mmol) y *trans*-N,N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0.62 mL, 3.94 mmol), en etanol (60 mL) se le adicionó una solución de NaN<sub>3</sub> (2.05 g, 31.5 mmol), L-ascorbato de (+)- sodio (0.312 g, 1.57 mmol) en agua (16 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con argón, durante 15 min. Se adicionó Cu(I) (0.3 g, 1.57 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 70 °C, durante 5 min.

15 La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. La masa de reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel con 8 %- 40 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto base junto con la amina correspondiente. Rendimiento = Amina (0.62 g, 36 %); Azida (0.32 g, 22 %). TLC (10 % de acetato de etilo en Hexano, para azida): Rf = 0. 5; (50 % de acetato de etilo en Hexano, para amina; Rf = 0.4). La azida (620 mg, 1.5 mmol) se hidrogenó con H<sub>2</sub> gaseoso con una presión de balón en la presencia de Pd/C al 10 % (50 mg) en acetato de etilo (10 mL), durante 1h a r.t. El catalizador se filtró utilizando un lecho pequeño de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar la amina producto como una goma de menos color. Rendimiento = 575 mg, (99 %). **Azida:** LCMS: R<sub>tH8</sub> = 1.683 [M+H]<sup>+</sup> = 399.9,

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.89 (s, 1H), 7.21-6.95 (m, 3H), 4.41-4.22 (m, 2H), 4.05-3.80 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.25 (s, 9H);

**Amina:** LCMS: R<sub>tH8</sub> = 0.38 [M + H-Boc]<sup>+</sup> = 374.2, 274.2,

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.62 (s, 1H), 6.91-6.83 (m, 1H), 6.72-6.6.67 (m, 1H), 6.64-6.59 (m, 1 H), 4.41-4.4.15 (m, 2H), 4.03-3.85 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

30 **n) Tert-butil 5-(5-(5-cloropicolinamido)-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-ilcarbamato**

35 A una solución de ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico (0.085 g, 0.54 mmol) en DMF seco (3.0 mL), Et<sub>3</sub>N (0.22 mL, 1.6 mmol) y EDCI (0.128 mg, 0.81 mmol) y se le adicionaron HOAt (0.11 g, 0.81 mmol) y tert-butil 5-(5-Amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-ilcarbamato (0.201 g, 0.54 mmol) y se agitó a r.t, durante 24 h. tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo agitada rápidamente para obtener el precipitado. Rendimiento = 220 mg, (80 %).TLC (30 % de acetato de etilo en Hexano): Rf = 0.4, LCMS: R<sub>tH8</sub> = 1.78 [M + H-Boc]<sup>+</sup> = 413.0, 414.8,

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.89 (s, 1 H), 9.91 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.90 (dd, 2H, J = 10.2 Hz, 3.1 Hz), 7.69 (d, 1H), 7.11 (t, 1 H), 4.44-4.21 (m, 2H), 3.93-4.18 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

40 **o) N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida**

45 Una solución de tert-butil 5-(5-(5-cloropicolinamido)-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-ilcarbamato (0.210 g, 0.41 mmol) en 10 % dioxano en HCl, se calentó en un tubo sellado a 55°C, durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se basificó con 2 % de amoníaco metanólico y se purificó por cromatografía en columna de sílica gel con MeOH/DCM (3:97) para obtener el compuesto base como un sólido de color blanco crema. Rendimiento = 0.08 g (50 %).TLC (20 % metanol en cloroformo): Rf = 0.35, m.p. = 190-193°C,

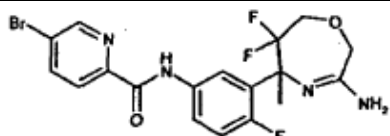
LCMS: RT<sub>H8</sub> = 0.39 [M + H]<sup>+</sup> = 412.8, 415.0,



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.79 (d, 1H), 8.23-8.12 (m, 2H), 8.07-8.02 (dd, 1H,  $J = 9.6$  Hz, 3.4 Hz), 7.85 (dt, 1H,  $J = 8.5$  Hz, 2.6 Hz), 7.10 (dd, 1H,  $J = 12.2$  Hz, 7.6 Hz), 5.98 (s, 2H), 4.29-4.08 (m, 3H), 3.98-3.85 (m, 1H), 1.76 (s, 3H).

5 **Ejemplo 101:** El compuesto enumerado en la Tabla 15, se puede preparar por medio de un procedimiento análogo al usado en el ejemplo 100.

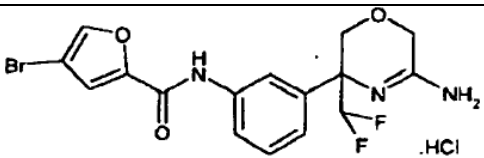
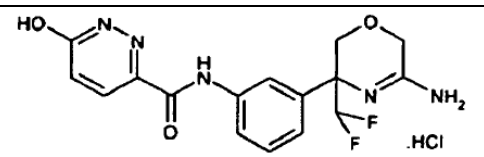
Tabla 15

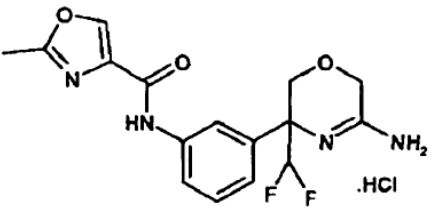
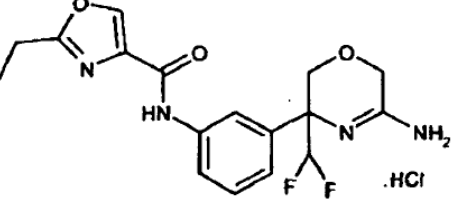
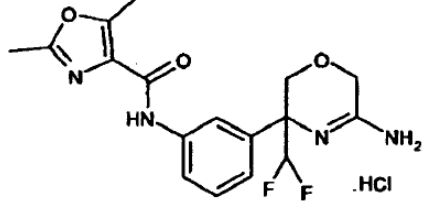
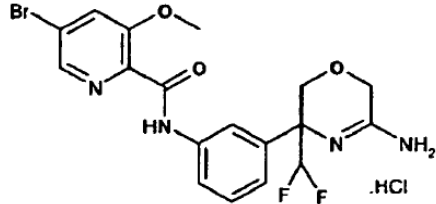
Ejemplo	Compuesto	$^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ ; DMSO- $d_6$ )	MS [m/z;(M+1) $^+$ ]
101	 <p>[3-(3-Amino-8,8-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]oxazepin-5-il]-4-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico</p>	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.57 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.12-8.01 (m, 2H), 7.90-7.81 (m, 1H), 7.16-7.05 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.32-4.05 (m, 3H), 4.01-3.85 (m, 1H), 1.76 (s, 3H)	456, 458

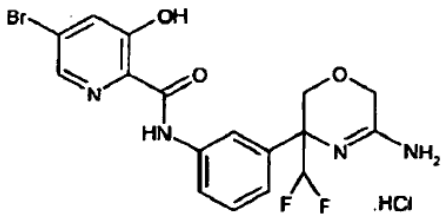
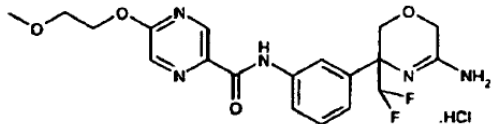
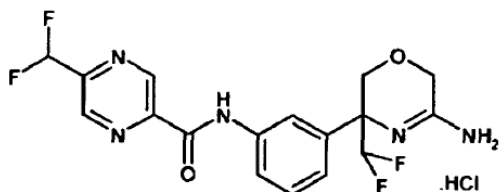
**Ejemplos 102 a 110:** Los compuestos enumerados en la Tabla 16, se prepararon mediante un procedimiento análogo al utilizado en el Ejemplo 34

10

Tabla 16

Ejemplo	Compuesto	$^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ ; DMSO- $d_6$ )	MS [m/z;(M+1) $^+$ ]
102	 <p>[3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-bromofuran-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.09 - 10.96 (m, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.65 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.71 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.73 - 4.57 (m, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.04 (d, 1H)	414, 416
103	 <p>[3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-hidropiridazina-3-carboxílico clorhidrato</p>	10.15 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 2H), 6.06-5.76 (m, 5H), 4.08 (d, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.71 (d, 1H)	364

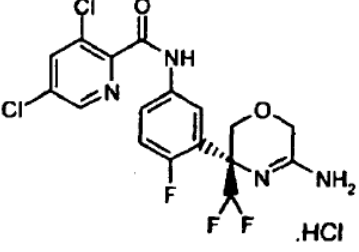
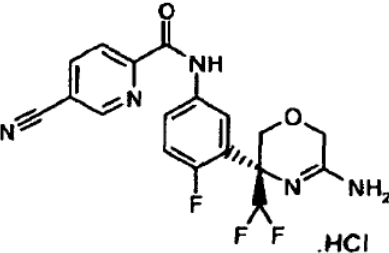
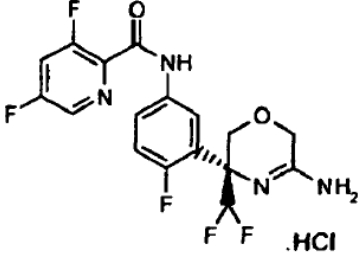
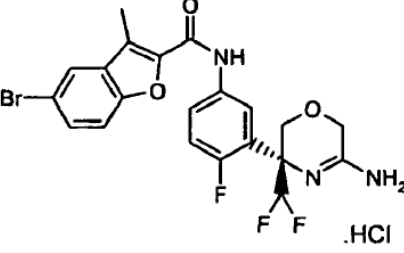
Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
104	 <p data-bbox="351 593 845 683">[3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico clorhidrato</p>	<p data-bbox="885 436 1276 593">11.09 (s, 1 H), 10.24 (s, 1 H), 9.71 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 6.69 (t, 1 H, CHF<sub>2</sub>), 4.72 - 4.55 (m, 2 H), 4.38 (d, 1 H), 4.03 (d, 1 H), 2.52 (s, 3 H)</p>	351
105	 <p data-bbox="359 952 821 1041">[3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-etiloxazol-4-carboxílico clorhidrato</p>	<p data-bbox="885 784 1276 974">11.06 (s, 1H), 10.18 (s, 1 H), 9.68 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.00 - 7.83 (m, 2 H), 7.46 (t, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 6.70 (t, 1 H, CHF<sub>2</sub>), 4.73 - 4.56 (m, 2 H), 4.38 (d, 1 H), 4.03 (d, 1 H), 2.86 (q, 2 H), 1.30 (t, 3 H)</p>	365
106	 <p data-bbox="359 1310 821 1400">[3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico clorhidrato</p>	<p data-bbox="885 1153 1276 1321">11.05 (s, 1 H), 10.04 (s, 1 H), 9.69 (s, 1 H), 8.79 (s, 1H), 7.95 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.44 (t, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 6.69 (t, 1 H, CHF<sub>2</sub>), 4.72 - 4.57 (m, 2 H), 4.38 (d, 1 H), 4.02 (d, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H)</p>	365
107	 <p data-bbox="335 1680 853 1769">[3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	<p data-bbox="885 1500 1276 1691">11.11 (s, 1H), 10.61 (s, 1 H), 9.72 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.39 - 8.27 (m, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.47 (t, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 6.71 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.72 - 4.55 (m, 2 H), 4.38 (d, 1 H), 4.04 (d, 1 H), 3.89(s, 3 H)</p>	455, 457

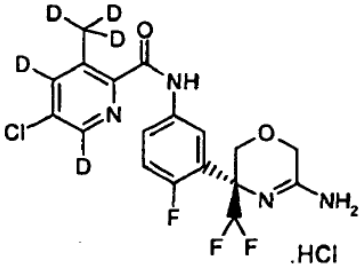
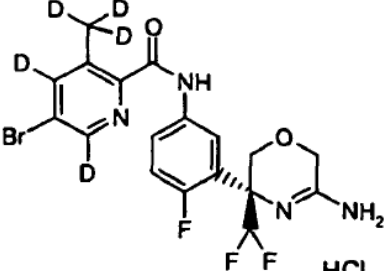
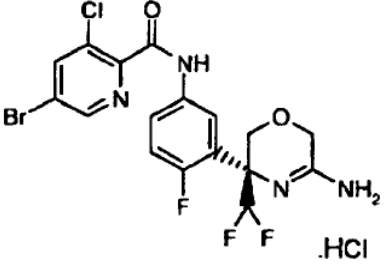
Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
108	 <p>[3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	12.20 (br. s., 1 H), 11.13 (s, 1H), 11.02 (s, 1 H), 9.72 (s, 1 H). 8.85 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.00 - 7.84 (m, 3 H), 7.53 (t, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 6.71 (t, 1 H, CHF <sub>2</sub> ), 4.74 - 4.54 (m, 2 H), 4.40 (d, 1 H), 4.06 (d, 1 H)	441, 443
109	 <p>[3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.40 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.00 (br. s., 1 H), 7.81 (br. s., 1 H), 7.32 (d, 2 H), 6.06 - 5.88 (m, 3 H), 4.53 (dd, 2 H), 4.08 - 3.97 (m, 2 H), 3.97 - 3.84 (m, 1 H), 3.65 - 3.80 (m, 3 H), 3.31 (s, 3 H)	422
110	 <p>[3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-difluorometil-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.07 (s, 1H), 11.01 (s, 1 H), 9.68 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.74 (br. s., 1 H), 8.08 (br. s., 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.53 (t, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.27 (t, 1 H, CHF <sub>2</sub> ), 6.72 (t, 1 H, CHF <sub>2</sub> ), 4.73 - 4.55 (m, 2 H), 4.39 (d, 1 H), 4.06 (d, 1 H)	398

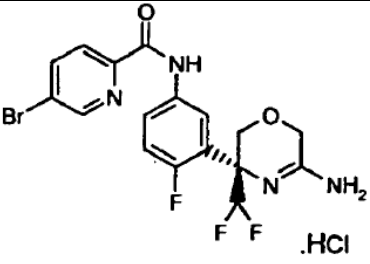
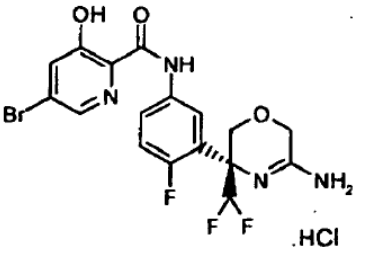
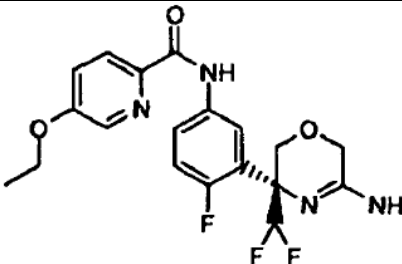
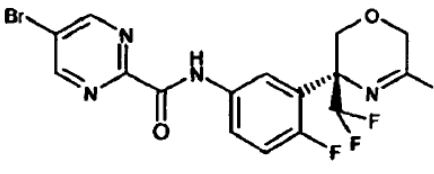
**Ejemplos 111 a 151:** Los compuestos enumerados en la Tabla 17, se prepararon por procedimientos análogos a los utilizados en los Ejemplos 42 o 112.

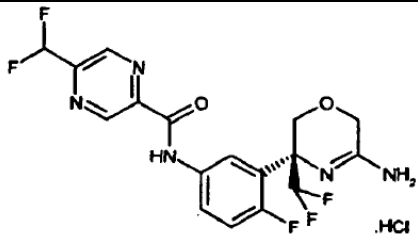
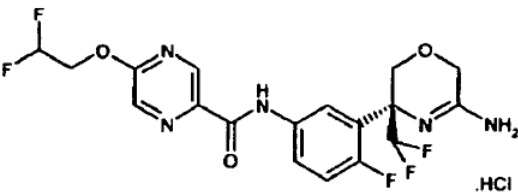
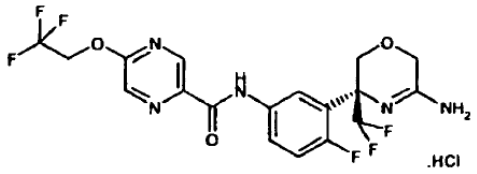
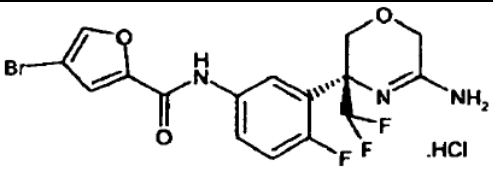
5 Para los compuestos enantioméricamente puros del precursor racémico tert-butil éster del ácido [5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico (ejemplo 42)) se separó con HPLC preparativa en una columna Chiralpak AD-H 250 x 4.6mm utilizando CO<sub>2</sub> supercrítico/EtOH 9:1 como un eluyente. El compuesto deseado fue el enantiómero (R) de elución más lenta. El exceso enantiomérico = 99.7 %; [α]<sub>D</sub> = -109.7° (c=1, CHCl<sub>3</sub>).

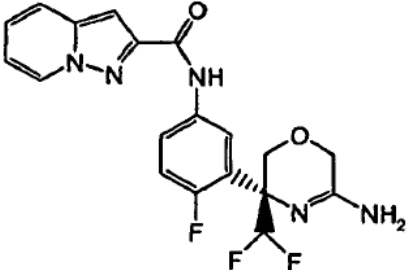
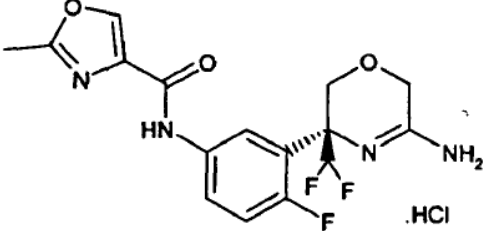
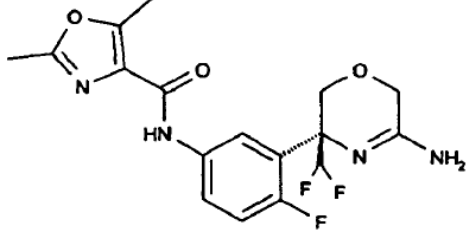
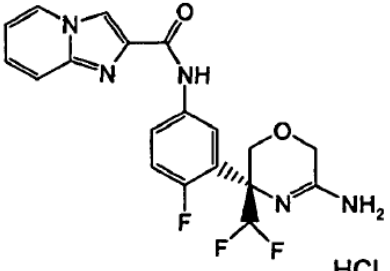
Tabla 17

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
111	 <p data-bbox="352 703 855 784">[3-((R)-5- amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.06 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.73 (s 1H), 8.48 (d, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.41 (t, 1H), 6.79 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.18 (d, 1H)	433
112	 <p data-bbox="344 1115 861 1196">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.09 (s, 1H), 11.01 (s, 1H) 9.76 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.12-8.06 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 6.79 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.18 (d, 1H)	390
113	 <p data-bbox="352 1523 855 1603">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-difluoro-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.00 (s, 1H), 10.85 (s, 1H) 9.74 (s, 1H), 8.72 - 8.67 (m, 2H), 8.23 - 8.18 (m, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 6.79 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.18 (d, 1H)	401
Ejemplo Referencia 114	 <p data-bbox="344 1935 861 2038">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-benzofuran-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.01 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 6.79 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 2.57 (s, 3H)	496,498

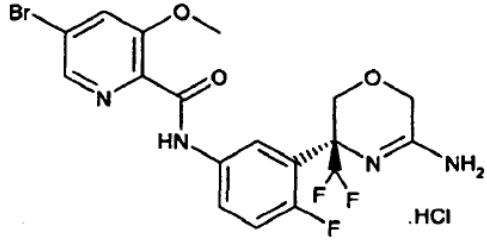
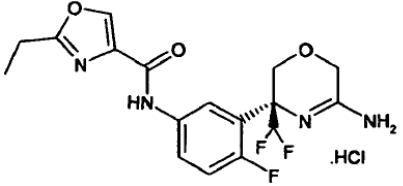
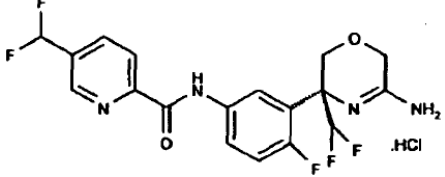
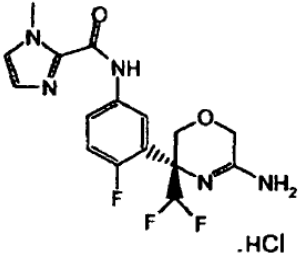
Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
115	 <p data-bbox="344 667 866 775">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-4,6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.02 (s, 1H), 10.79 (s, 1H) 9.77 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 6.78 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.18 (d, 1H)	418
116	 <p data-bbox="344 1131 866 1238">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-4,6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.00 (s, 1H), 10.79 (s, 1H) 9.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 6.78 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.18 (d, 1H)	462, 464
117	 <p data-bbox="344 1579 866 1659">[3-((R)-5-amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-cloro-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.08 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 6.79 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.18 (d, 1H)	478

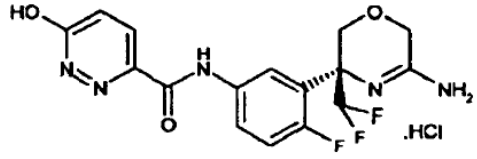
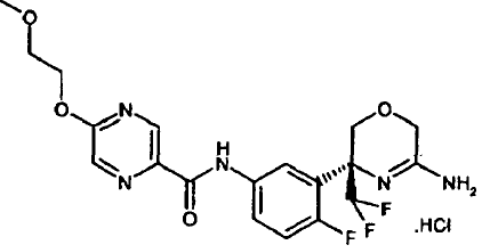
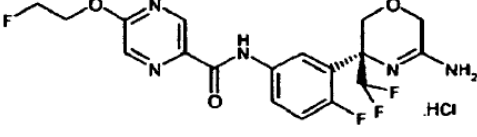
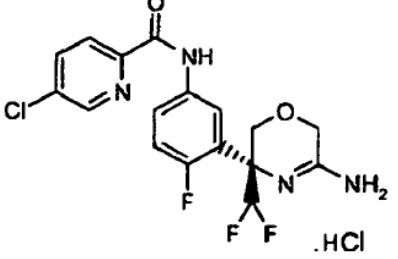
Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
118	 <p data-bbox="343 645 863 728">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.08 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 3H), 7.39 (t, 1H), 6.78 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.18 (d, 1H)	443, 445
119	 <p data-bbox="343 1052 863 1135">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	12.17 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 6.78 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.18 (d, 1H)	459, 461
120	 <p data-bbox="343 1456 863 1538">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-etoxi-piridina-2-carboxílico</p>	10.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 2H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.16 (s, 2H), 6.14 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.21 (q, 2H), 4.12 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 1.38 (t, 3H)	409
121	 <p data-bbox="343 1783 863 1865">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.17-11.00(m,2H), 9.79 (br. s., 1 H), 9.24 (s, 2 H), 8.80 (br. s., 1 H), 8.15 - 7.98 (m, 2 H), 7.40 (dd, 1H), 6.79 (t, 1 H, CHF <sub>2</sub> ), 4.82 - 4.68 (m, 1 H), 4.68 - 4.55 (m, 1 H), 4.33 (d, 1 H), 4.18 (d, 1 H)	488, 490

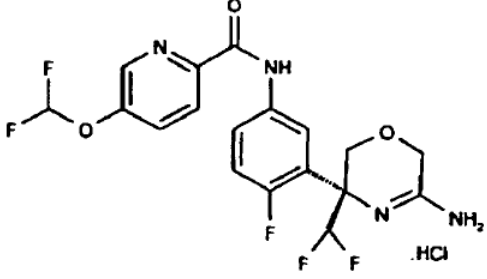
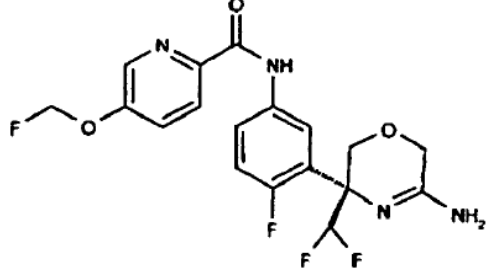
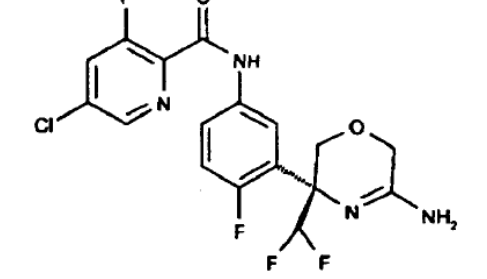
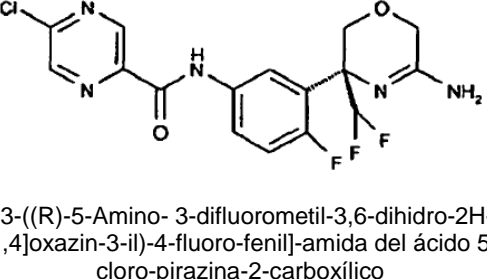
Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
122	 <p data-bbox="343 629 863 707">[3-((R)-5-amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometil-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.15 (s, 1 H), 11.06 (s, 1 H), 9.80 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.81 (br. s., 1 H), 8.19 - 8.01 (m, 2 H), 7.42 (dd, 1 H), 7.32 - 7.21 (m, 1 H), 7.21 - 7.09 (m, 1 H), 6.79 (t, 1 H, CHF <sub>2</sub> ), 4.78 - 4.69 (m, 1 H), 4.69 - 4.58 (m, 1 H), 4.33 (d, 1 H), 4.19 (d, 1 H)	416
123	 <p data-bbox="343 972 863 1084">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-(2,2-Difluoro-etoxi)-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.05 (s, 1H), 10.82 (s, 1 H), 9.82 (br. s., 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.85 (br. s., 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.14 - 7.99 (m, 2 H), 7.39 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.19-7.10 (m, 1 H), 6.78 (t, 1 H, CHF <sub>2</sub> ), 6.57 - 6.38 (m, 1 H), 4.81 - 4.68 (m, 3 H), 4.68 - 4.58 (m, 1 H), 4.33 (d, 1 H), 4.18 (d, 1 H)	446
124	 <p data-bbox="343 1330 863 1442">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.97 (s, 1 H), 10.86 (s, 1 H), 9.72 (br. s., 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.68 (br. s., 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.15 - 8.07 (m, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 6.79 (t, 1 H, CHF <sub>2</sub> ), 5.17 (q, 2 H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.88 - 4.59 (m, 1 H), 4.33 (d, 1 H), 4.18 (d, 1 H)	464
125	 <p data-bbox="343 1677 863 1756">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 4-bromo-furan-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.04 (s, 1 H), 10.64 (s, 1 H), 9.78 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1 H), 7.60 (s, 1H), 7.37 (dd, 1 H), 6.77 (t, 1 H, CHF <sub>2</sub> ), 4.76 - 4.68 (m, 1 H), 4.68 - 4.59 (m, 1 H), 4.32 (d, 1 H), 4.17 (d, 1 H)	432, 434

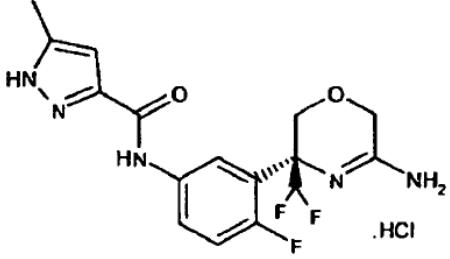
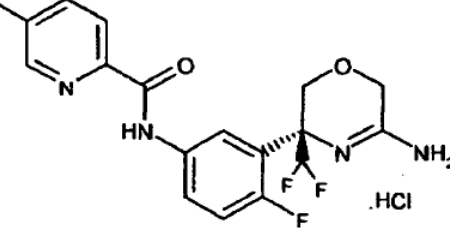
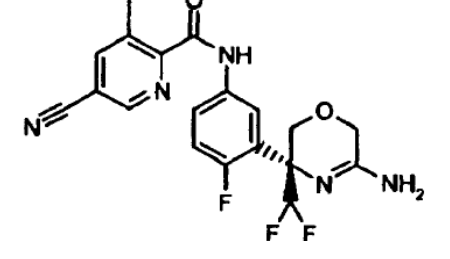
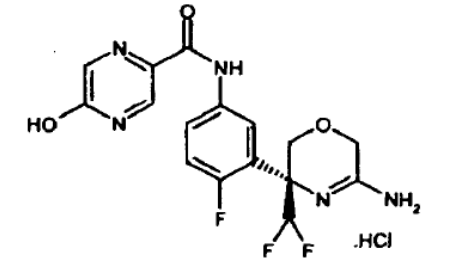
Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
Ejemplo Referencia 126	 <p data-bbox="355 741 852 824">[3-((R)-5- amino-3 difluorometil-3,6-dihidro-2H [1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.00 (s, 1 H), 10.65 (s, 1 H), 9.77 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.73 (d, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.33 (m, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 7.08 (t, 1 H), 6.77 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.71 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.17(d, 1H)	404
127	 <p data-bbox="339 1128 868 1211">[3-((R)-5-Amino-3- difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4- fluoro-fenil]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico clorhidrato</p>	11.01 (s, 1 H), 10.41 (s, 1 H), 9.77 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.08 - 7.99 (m, 1 H), 7.99 - 7.89 (m, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 6.77 (t, 1 H, CHF <sub>2</sub> ), 4.76 - 4.67 (m, 1 H), 4.67 - 4.57 (m, 1 H), 4.31 (d, 1 H), 4.16 (d, 1 H), 2.52 (s, 3 H)	369
128	 <p data-bbox="355 1516 852 1599">[3-((R)-5- amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico</p>	10.97 (s, 1 H), 10.22 (s, 1 H), 9.76 (s, 1 H), 8.75 (br. s., 1 H), 8.05 - 7.90 (m, 2 H), 7.33 (dd, 1 H), 6.76 (t, 1 H, CHF <sub>2</sub> ), 4.77 - 4.67 (m, 1 H), 4.67 - 4.58 (m, 1 H), 4.32 (d, 1 H), 4.15 (d, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H)	383
Ejemplo Referencia 129	 <p data-bbox="355 1955 852 2038">[3-((R)-5- amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.07 (s, 1 H), 10.80 (s, 1 H), 9.85 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.49 (d, 1 H), 8.39 (d, 1 H), 7.87 (m, 2 H), 7.63 (d, 1 H), 7.41 (m, 1 H), 7.14 (dd, 1 H), 6.99 (t, 1 H), 6.25 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.14 (m, 3 H), 3.96 (d, 1H)	404

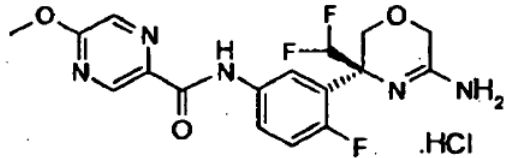
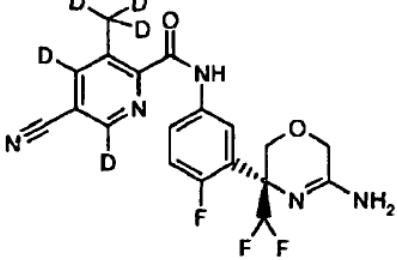
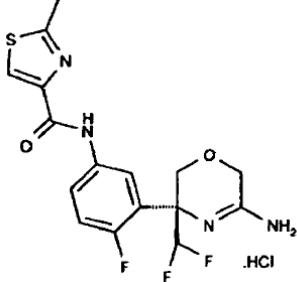
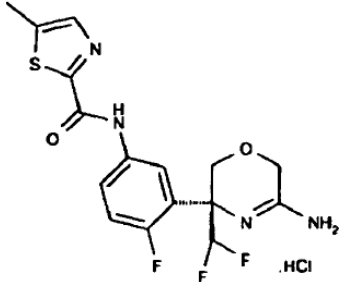


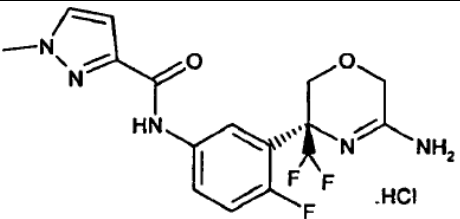
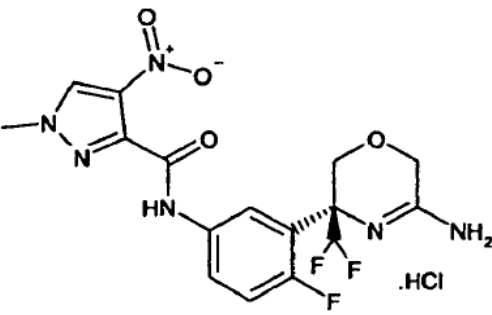
Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
130	 <p data-bbox="341 636 863 719">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	<p data-bbox="903 443 1273 629">11.04 (s, 1 H), 10.71 (s, 1 H), 9.76 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.36 (s, 1H), 7.99 (s, 1 H), 7.94 (d, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 1 H), 7.37 (dd, 1 H), 6.78 (t, 1 H, CHF<sub>2</sub>), 4.68 (q, 2 H), 4.33 (d, 1 H), 4.17 (d, 1 H), 3.89 (s, 3 H)</p>	473, 475
131	 <p data-bbox="341 978 863 1061">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 2-etiloxazol-4-carboxílico clorhidrato</p>	<p data-bbox="903 808 1273 994">11.01 (s, 1H), 10.35 (s, 1 H), 9.77 (s, 1 H), 8.83 - 8.73 (m, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.06 - 7.90 (m, 2 H), 7.35 (dd, 1 H), 6.77 (t, 1 H, CHF<sub>2</sub>), 4.76 - 4.67 (m, 1 H), 4.67 - 4.57 (m, 1 H), 4.32 (d, 1H), 4.17 (d, 1 H), 2.86 (q, 2 H), 1.30 (t, 3 H)</p>	383
132	 <p data-bbox="341 1314 863 1397">[3-((R)-5-amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	<p data-bbox="903 1151 1273 1337">11.03 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 9.71 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.66 (br. s., 1 H), 8.31-8.27 (m, 2H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.79 (t, 1 H), 4.71 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.18 (d, 1H)</p>	415
133	 <p data-bbox="341 1733 863 1816">[3-((R)-5-amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico clorhidrato</p>	<p data-bbox="903 1541 1273 1704">11.04 (s, 1H), 10.77 (s, 1 H), 9.82 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 7.97 (d, 1H), 7.54 (d, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.23 (s, 1H), 6.75 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.70 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.16 (d, 1 H)</p>	368

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
134	 <p data-bbox="347 551 863 629">[3-((R)-5- amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 6-hidroxi-piridazina-3-carboxílico clorhidrato</p>	<p data-bbox="906 398 1273 589">13.61 (s, 1 H), 11.04 (s, 1 H), 10.57 (s, 1 H), 9.80 (s, 1H), 8.88 - 8.74 (m, 1 H), 8.01 - 7.83 (m, 3 H), 7.37 (dd, 1 H), 7.03 (dd, 1 H), 6.77 (t, 1 H, CHF<sub>2</sub>), 4.79 - 4.67 (m, 1 H), 4.67 - 4.58 (m, 1 H), 4.32 (d, 1 H), 4.17 (d, 1H)</p>	382
135	 <p data-bbox="347 954 863 1032">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro- 2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	<p data-bbox="906 741 1273 954">11.01 (s, 1 H), 10.77 (s, 1 H), 9.77 (br. s., 1 H), 8.92 (d, 1 H), 8.77 (br. s., 1 H), 8.48 (d, 1 H), 8.17 - 7.98 (m, 2 H), 7.40 (dd, 1 H), 6.80 (t, 1 H, CHF<sub>2</sub>), 4.83 - 4.60 (m, 2 H), 4.60 - 4.51 (m, 2 H), 4.36 (d, 1 H), 4.20 (d, 1 H), 3.75 (dd, 2 H), 3.34 (s, 3 H)</p>	440
136	 <p data-bbox="347 1249 863 1328">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro- 2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-(2-fluoro-etoxi)-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	<p data-bbox="906 1093 1273 1305">10.52 (br. s., 1H), 8.87 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.17 (br. s., 1 H), 6.23 - 6.05 (m, 2 H), 4.92 - 4.82 (m, 1 H), 4.82 - 4.73 (m, 1 H), 4.73 - 4.67 (m, 1 H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 4.11 (d, 1 H), 4.06 - 3.96 (m, 1 H), 3.91 (d, 1 H), 3.84 (d, 1 H)</p>	428
137	 <p data-bbox="347 1655 863 1733">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	<p data-bbox="906 1464 1273 1632">11.01 (s, 1 H), 10.93 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 2H), 7.38 (t, 1 H), 6.78 (t, J = 54 Hz, 1 H), 4.72 (d, 1H), 4.64 (d, 1 H), 4.33 (d, 1H), 4.18 (d, 1H)</p>	399

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
138	 <p data-bbox="341 667 868 752">[3-((R)- 5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin- 3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometoxi-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	<p data-bbox="903 456 1278 647">11.02 (br. s., 1H), 10.89 (s, 1 H), 9.78 (br. s., 1H), 8.77 (br. s., 1H), 8.63 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.05 - 8.12 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.79 (t, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.18 (d, 1H)</p>	431
139	 <p data-bbox="341 1099 868 1184">[3-((R)-5- amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluorometoxi-piridina-2-carboxílico</p>	<p data-bbox="903 889 1278 1079">11.02 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.78 (br. s., 1H), 8.78 (br. s., 1H), 8.55 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.79 (t, 1H), 6.06 (d, 2H), 4.72 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.18 (d, 1H)</p>	413
140	 <p data-bbox="341 1529 868 1615">[3-((R)-5- amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-fluoro-piridina-2-carboxílico</p>	<p data-bbox="903 1323 1278 1491">10.96 (br. s., 1H), 10.91 (s, 1H), 9.67 (br. s., 1H), 8.68 (s, 1H), 8.59 (br. s., 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 6.79 (t, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.18 (d, 1H)</p>	417
141	 <p data-bbox="341 1854 868 1939">[3-((R)-5-Amino- 3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico</p>	<p data-bbox="903 1709 1278 1877">11.03 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.65 (br. s., 1H), 9.13 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (br. s., 1 H), 8.09 (dd, 1H), 8.06-7.96 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 6.78 (t, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.32 (d, 1 H), 4.18 (d, 1 H)</p>	400

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
142	 <p data-bbox="344 651 865 734">[3-((R)-5- amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico clorhidrato</p>	11.02 (br. s., 1H), 10.25 (s, 1 H), 9.81 (br. s., 1 H), 8.83 (br. s., 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.33 (dd, 1 H), 6.76 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 6.54 (s, 1 H), 4.76 - 4.67 (m, 1 H), 4.67 - 4.58 (m, 1 H), 4.33 (d, 1 H), 4.15 (d, 1 H), 2.29 (s, 3 H)	368
143	 <p data-bbox="344 1043 865 1126">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.07 (s, 1H), 10.84 (s, 1 H), 9.86 (s, 1 H), 8.91 (br. s., 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.16 - 8.02 (m, 3 H), 7.89 (d, 1 H), 7.37 (dd, 1 H), 6.78 (t, 1 H, CHF <sub>2</sub> ), 4.78 - 4.68 (m, 1 H), 4.68 - 4.57 (m, 1 H), 4.34 (d, 1H), 4.17 (d, 1H), 2.43 (s, 3 H)	379
144	 <p data-bbox="344 1447 865 1529">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico</p>	10.72 (s, 1H), 8.97 (s, 1H) 8.39 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.18 (dd, 1 H), 6.14 (s, 2H), 6.14 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 2.54 (s, 3H)	404
145	 <p data-bbox="344 1861 865 1944">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-hidroxi-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.01 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.31 (s, 1H) 8.82 (s, 1H), 9.2 - 7.9 (m, 4H), 7.36 (dd, 1H), 6.29 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.18 (d, 1H)	382

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
146	 <p data-bbox="347 555 858 645">[3-((R)-5-amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.77 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.77 (t, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.22 (d, 1H)	396
147	 <p data-bbox="347 981 858 1093">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-ciano-4,6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico</p>	10.72 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.14 (t, J = 54 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.10 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.83 (d, 1H)	409
148	 <p data-bbox="347 1451 858 1541">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico clorhidrato</p>	11.1 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.04-8.0 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 6.77 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.72 (d, 1H, Sistema AB), 4.65 (d, 1H, Sistema AB), 4.32 (d, 1H, Sistema AB), 4.18 (d, 1H, Sistema AB), 2.77 (s, 3H)	385
149	 <p data-bbox="347 1899 858 1989">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.1 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 8.0-7.98 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 6.77 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.72 (d, 1H, Sistema AB), 4.65 (d, 1H, Sistema AB), 4.32 (d, 1H, Sistema AB), 4.18 (d, 1H, Sistema AB), 2.58 (s, 3H)	385

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
150	 <p>[3-((R)-5-amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico clorhidrato</p>	11.04 (s, 1 H), 10.32 (s, 1 H), 9.84 (s, 1 H), 8.87 (br. s., 1 H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (dd, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.33 (dd, 1 H), 6.77 (t, 1 H, CHF <sub>2</sub> ), 4.78 - 4.68 (m, 1 H), 4.68 - 4.58 (m, 1 H), 4.32 (d, 1 H), 4.16 (d, 1 H), 3.97 (s, 3 H)	368
Ejemplo Referencia 151	 <p>[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico clorhidrato</p>	11.08 (s, 1 H), 10.98 (s, 1 H), 9.77 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.91 - 7.76 (m, 2 H), 7.40 (dd, 1 H), 6.79 (t, 1 H, CHF <sub>2</sub> ), 4.78 - 4.59 (m, 2 H), 4.33 (d, 1 H), 4.18 (d, 1 H), 3.96 (s, 3 H)	413

**Una descripción más detallada de la preparación del Ejemplo 112: [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico clorhidrato**

**a) 5-Difluorometil-5-(2-fluoro-fenil)-morfolin-3-ona**

- 5 5-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-morfolin-3-ona (190 g, 586 mmol) [ejemplo 42 etapa e)] y acetato de sodio (57.7 g, 703 mmol) se suspendieron en 1850 mL de metanol. A continuación, se adicionó 10 % de Pd sobre carbón (18.7 g) y la mezcla de reacción se agitó en un equipo Parr en una atmósfera de hidrógeno a r.t. Después de 60 minutos la mezcla de reacción se filtró sobre celite y se evaporó. El residuo se disolvió en 2L de TBME y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y se evaporaron para producir 143.2 g del compuesto base como un sólido de color blanco.

HPLC: Rt<sub>H1</sub> = 0.792 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 246;

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 7.50-7.43 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1 H), 7.19 (dd, 1H), 6.62 (br, 1H), 6.37 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.22 (d, 1 H), 4.20 (d, 1H).

**b) 5-Difluorometil-5-(2-fluoro-fenil)-morfolina-3-iona**

- 15 Una mezcla de 5-difluorometil-5-(2-fluoro-fenil)-morfolin-3-ona (141 g, 575 mmol) y reactivo de Lawesson (132 g, 316 mmol) en 1400 ml de THF se calentó a 68°C, durante 1 h, se enfrió y a continuación se evaporó. El residuo se disolvió en 1 L de DCM y se filtró sobre 2 Kg de sílica gel con 10 L de DCM para producir 161 g del compuesto base en la forma de una resina de color verdoso que se cristalizó lentamente. El compuesto se utilizó sin una purificación adicional.

- 20 HPLC: Rt<sub>H1</sub> = 1.799 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 262;

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 7.42-7.35 (m, 1 H), 7.28 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.29 (t, J = 54 Hz, 1 H), 4.57 (d, 1H), 4.47 (d, 1 H), 4.21 (d, 1 H), 4.18 (d, 1H).

**c) 5-Difluorometil-5-(2-fluoro-fenil)-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina**

Se disolvió el 5-Difluorometil-5-(2-fluoro-fenil)-morfolina-3-tiona (160 g, 570 mmol) en 2.4 L de una solución de NH<sub>3</sub> 7 mol/L en metanol, durante 6.5 h y posteriormente se dejó en reposo durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y se recogió en 2 L de HCl acuoso 1 N y 2 L de TBME. La fase acuosa se lavó con TBME y se hizo básica mediante la adición de 300 ml de NaOH acuoso al 30% y un poco de hielo. La mezcla se extrajo con DCM tres veces y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El compuesto base se obtuvo mediante cristalización a partir de DCM/heptanos (128.45 g).

HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 2.059 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 245;

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 7.77 (t, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.19 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.51 (br, 2H), 4.32, (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

**d) 5-Difluorometil-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina**

Se adicionó nitrato de potasio (60.3 g, 596 mmol) en porciones a 600 ml de ácido sulfúrico (Temperatura < 20°C). Esta solución se adicionó gota a gota a una solución de 5-difluorometil-5-(2-fluoro-fenil)-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina (112 g, 459 mmol) en 600 ml de ácido sulfúrico, mientras que se mantiene la temperatura de reacción < 22°C con un baño de hielo. Después de agitar, durante 1 h, la mezcla se vertió sobre 10 Kg de hielo. Se adicionó TBME (6 L) y el pH se ajustó a 12-14 mediante la adición de aproximadamente 5 L de NaOH acuoso al 30%. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con TBME. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron para producir 130 g de un sólido de color amarillo que se utilizó sin una purificación adicional.

HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 2.063 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 290;

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 8.71 (dd, 1H), 8.13 (dt, 1H), 7.13 (dd, 1H), 5.99 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.55 (br, 2H), 4.33 (dd, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.82 (dt, 1H).

**e) Tert-butil éster del ácido [5-difluorometil-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico**

Una solución de 5-Difluorometil-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina (144.5 g, 500 mmol), Boc anhídrido (142 g, 650 mmol) y DIPEA (131 ml, 749 mmol) en 2500 ml de THF se agitó, durante 3 días a r.t, después de de lo cual había aún material inicial remanente. Se adicionó Boc anhídrido (56 g, 325 mmol), la mezcla se calentó a 60°C y se agitó, durante 10h hasta que la reacción se completó. La mezcla se evaporó, disuelta en TBME, se lavó con HCl 1N acuoso enfriado con hielo, agua, NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 10% y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El producto se purificó por cristalización a partir de DCM/heptanos. Rendimiento 182.8 g de cristales de color blanco.

HPLC: Rt<sub>H1</sub> = 3.259 min; ESIMS [M+Na]<sup>+</sup> = 412;

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 8.70 (dd, 1H), 8.27 (dt, 1H), 7.34 (br, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.09 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.49 (dd, 1H), 3.94 (dt, 1H).

**f) Tert-butil éster del ácido [5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico**

El tert-butil éster del ácido [5-Difluorometil-5-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico (180 g, 462 mmol) y 17.61 g de Pd-C al 10% se suspendieron en 1760 mL de THF. La mezcla se agitó en un equipo Parr en una atmósfera de hidrógeno a r.t. Después de 6 h, la mezcla de reacción se filtró sobre celite y se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de DCM/heptanos para proveer 157.6 g del compuesto base como cristales de color beige.

HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 2.748 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 360;

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): Espectro no interpretable debido a la presencia de una mezcla de rotámeros compleja.

**g) Tert-butil éster del ácido [(R)-5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico**

El producto racémico ((rac)tert-butil éster del ácido [5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico) se separó con HPLC preparativa en Chiralpak AD-H 20um (8 x 100 x 48mm HPLC

calumas), en un instrumento Bayer SMB CC50 utilizando tecnología SMB con heptano/EtOH/MeOH 70:20:10 como eluyente. El compuesto deseado fue el enantiómero (R) de elución más lenta. Produciendo 72.29 g del compuesto base como una espuma incolora. ee = 99.3 %; Rotación opt.:  $[\alpha]_D -97.5^\circ$  (c=1, CHCl<sub>3</sub>)

HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 2.748 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 360;

5 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): Espectro no interpretable debido a la presencia de una mezcla de rotámeros compleja.

**h) Tert-butil éster del ácido ((R)-5-{5-[(5-ciano-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico**

10 El tert-butil éster del ácido [(R)-5-(5-Amino-2-fluoro-fenil)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico (35 g, 97.4 mmol), ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico (15.87 g, 107.14 mmol) y HOBt hidrato (22.35 g, 146.1 mmol) se disolvieron en 185 ml de DMF y se agitó con enfriamiento con hielo. Cuando se ha alcanzado la temperatura 0-5°C, se adicionó gota a gota EDC (22.33 ml, 126.62 mmol). La mezcla se agitó, durante 2 h. El baño de hielo se retiró y la agitación se continuó 2h. La mezcla se recogió en EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5% y salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y se evaporó para proveer un sólido de color beige. La cristalización a partir de EtOAc/hexano dio el compuesto base como  
15 cristales incoloros. Rendimiento 44.47 g.

HPLC: Rt<sub>H1</sub> = 2.888 min; ESIMS [M+Na]<sup>+</sup> = 512;

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz), señales ampliadas debido a los rotámeros): 8.95 (s, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 8.08-8.03 (m, 1 H), 7.84-7.80 (m, 1 H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (t, 1 H), 6.18 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.4-4.3 (br, 1H), 3.97 (d, 1H), 1.53 (s, 9H).

20 **i) [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico**

25 El tert-butil éster del ácido ((R)-5-{5-[(5-ciano-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico (44.47 g, 91.0 mmol) se disolvió en 450 ml de DCM y se enfría ligeramente con un baño de agua a r.t.. Se adicionó TFA (150 ml). La reacción fue ligeramente exotérmica. La mezcla se agitó, durante 1.5 h a r.t. Los volátiles se retiraron con vacío a r.t. El residuo se recogió en DCM y el procedimiento se repitió dos veces. El residuo se recogió en 3 L de EtOAc y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10% y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó parcialmente. Se adicionó iPrOH y la mezcla se enfrió. El compuesto base se recolectó como cristales blancos como la nieve. Rendimiento 30.56 g.

HPLC: Rt<sub>H3</sub> = 2.605 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 390;

30 <sup>1</sup>H-RMN (dmsó-d<sub>6</sub>, 600 MHz): 10.85 (s, 1 H), 9.22 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.18-8.14 (m, 1 H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.16 (br s, 2H), 6.14 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.12 (d, 1 H), 4.01 (d, 1 H), 3.92 (d, 1 H), 3.88 (d, 1H).

**j) [3-((R)-5-Amino-3-difluoro-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4- fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico, clorhidrato**

35 Una solución de la [3-((R)-5-Amino-3-difluoro-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin- 3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico (277 mg, 0.71 mmol) en 5 ml de THF se trituroó con 0.9 ml de HCl 1M en Et<sub>2</sub>O. La mezcla se evaporó parcialmente, se diluyó con TBME y se evaporó parcialmente (3x), finalmente a sequedad. La sal clorhidrato contenía una cantidad significativa de THF. Se recogió en EtOH y se evaporó a sequedad dos veces. El producto finalmente se liofilizó con 15 ml de agua. Rendimiento 261 mg de liofilizado de color blanco.

40 <sup>1</sup>H-RMN (dmsó-d<sub>6</sub>, 600 MHz): 11.05 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.73 (br s, 1 H), 8.61 (d, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 6.79 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.36 (d, 1 H), 4.18 (d, 1H).

**Ejemplo 152: [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro- 2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico cristalino**

45 La [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico se disolvió en EtOAc, se adiciona isopropanol y la solución resultante se concentró a presión reducida.

Este procedimiento se repitió hasta que la mayoría del producto se ha cristalizado.



El material cristalino resultante se analizó por XRPD y los diez picos más característicos se muestran en la Tabla 18 (véase también la Figura 1).

**Tabla 18**

Grados 2- $\theta$	Espaciado- d (Å)	Intensidad (recuentos)	Intensidad relativa %
8.29	10.65649	9840	Alta
10.813	8.17512	5198	Media
14.077	6.28645	1911	Baja
14.525	6.09337	2446	Baja
16.624	5.32842	19854	Alta
18.919	4.68693	3766	Media
21.453	4.13863	3862	Media
22.244	3.99323	6947	Media
23.327	3.81033	4257	Media
25.436	3.49889	3672	Media
28.495	3.12985	5558	Media

- 5 El análisis de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se llevó a cabo usando un difractómetro de rayos x Brucker D8 Advance.

Las mediciones se tomaron a aproximadamente 30 kV y 40 mA en las condiciones siguientes:

Velocidad de barrido (exploración continua): 0,3 s/etapa (igual a 107,1 s tiempo de etapa)

Tamaño de la etapa: 0.017 ° (2Theta)

Hendidura de Soller 2.5 °

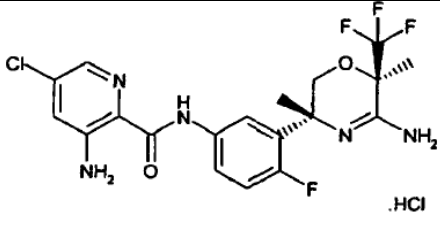
Hendiduras (de izquierda a derecha): V12 (variable), 6 mm de hendidura de antidisipación

El patrón de difracción de rayos X se registró entre 2 ° y 40 ° (2 theta) con radiación  $\text{CuK}_{\alpha}$  para la identificación de todo el patrón.

- 10 El material cristalino también se analizó mediante calorimetría diferencial de barrido usando un Perkin Elmer DSC7 y se encontró que tiene un comienzo de fusión a aproximadamente 227 °C (227.46 °C.).

**Ejemplo 153:** El compuesto en la Tabla 19, se puede preparar por medio de procedimientos análogos a los utilizados en los Ejemplos 71 y 72.

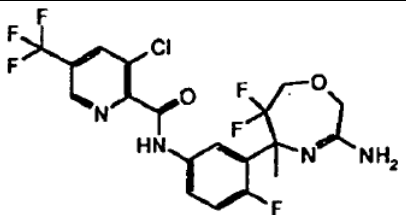
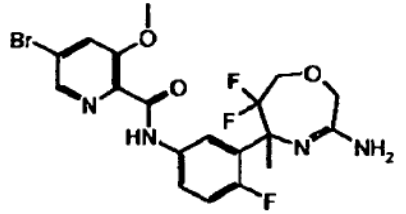
Tabla 19

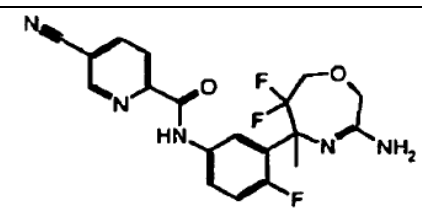
Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
Ejemplo Referencia 153	 <p>[3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida ácido 3-Amino-5-cloro-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.84 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.71 (d, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.19 (br s, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)	460, 462

**Ejemplos 154 a 156:** Los compuestos enumerados en la Tabla 20, se prepararon mediante un procedimiento análogo al utilizado en el Ejemplo 100.

5

Tabla 20

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
154	 <p>[3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico</p>	11.93 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.68-3.93 (m, 4H), 1.82 (s, 3H)	481, 483
155	 <p>[3-(3-Amino-6,6 difluoro-5-metil-2,5,6,7 tetrahydro-[1,4]oxazepin-5-il)-4 fluorofenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico</p>	10.49 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86-7.87 (m, 2H), 7.08 (dd, 1H, J = 11.0 Hz, 8.4 Hz), 5.98 (s, 1H), 4.32-4.05 (m, 3H), 3.96-3.81 (m, 4H), 3.53-3.45 (m, 1H), 1.74 (s, 3H)	487

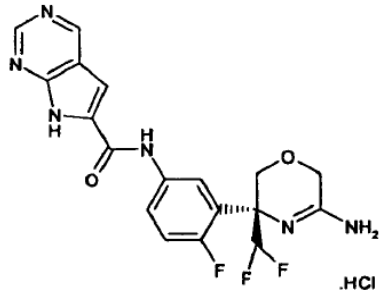
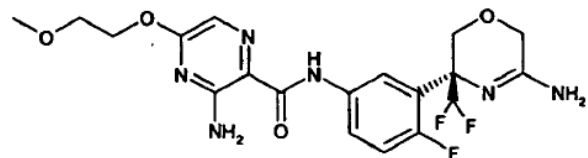
Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
156	 <p>[3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahydro[1,4]oxazepin-5-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico</p>	10.8 (s, 1H), 9.19 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 8.58 (dd, 1H, J = 10.3 Hz, 3.2 Hz), 8.27 (dd, 1H, J = 10.5 Hz, 2.7 Hz), 8.07 (dd, 1H, J = 9.5 Hz, 3.6 Hz), 7.85 (m, 1H), 7.12 (dd, 1H, J = 14 Hz, 10.5 Hz), 7.95 (s, 2 H), 4.31-4.08 (m, 3H), 3.96-3.84 (m, 1H), 1.75 (s, 3H)	404

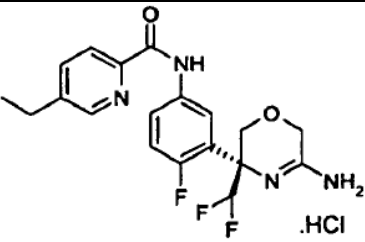
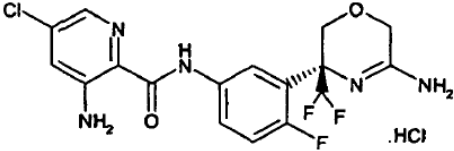
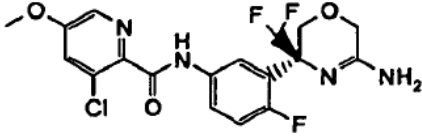
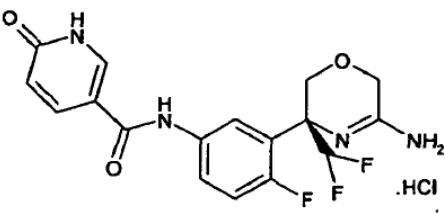
(Nota: para ejemplo 156 la desprotección del grupo Boc se llevó a cabo utilizando TFA/DCM (de una manera análoga tal como para el ejemplo 112) en lugar de HCl/dioxano.

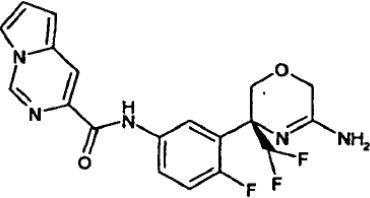
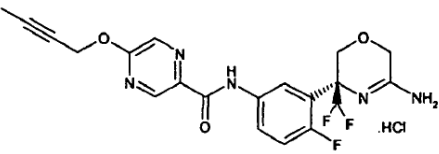
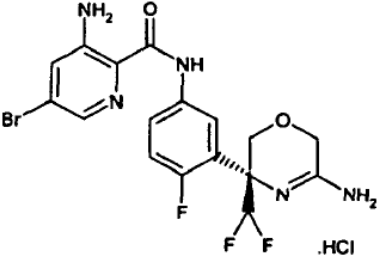
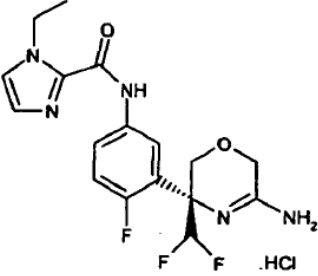
**Ejemplos 157 a 185:** Los compuestos enumerados en la Tabla 21, se prepararon por procedimientos análogos a los utilizados en el Ejemplo 42 o Ejemplo 112.

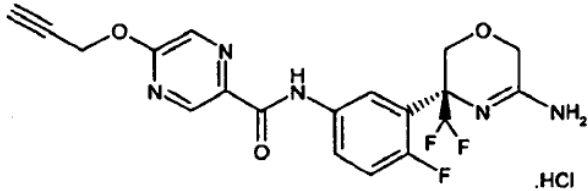
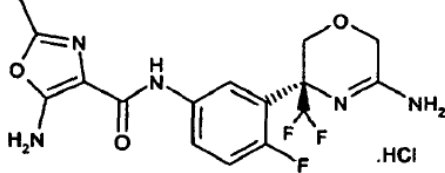
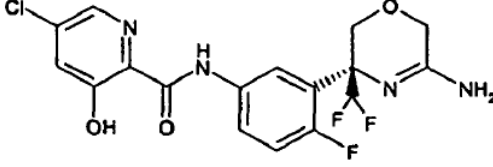
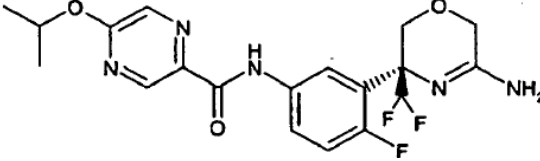
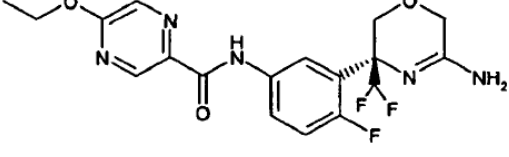
5 Para los compuestos enantioméricamente puros el precursor racémico tert-butil éster del ácido [5-(5-Amino-2-fluorofenil)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico (ejemplo 42j)) se separó con HPLC preparativa en columna Chiralpak AD-H 250 x 4.6mm utilizando CO<sub>2</sub> supercrítico/EtOH 9:1 como un eluyente. El compuesto deseado fue el enantiómero (R) de elución más lenta. El exceso enantiomérico = 99.7 %; [α]<sub>D</sub> = -109.7° (c=1, CHCl<sub>3</sub>).

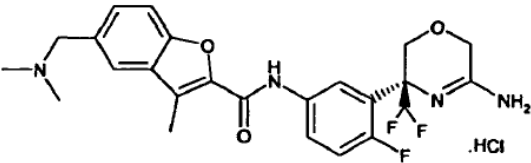
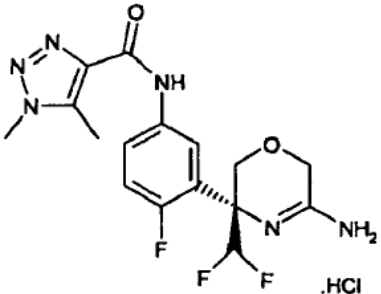
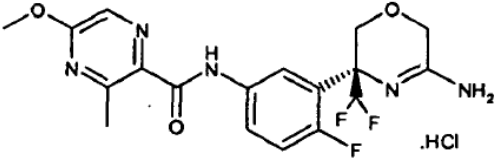
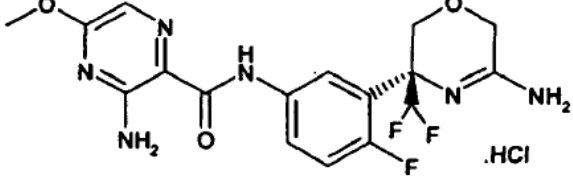
Tabla 21

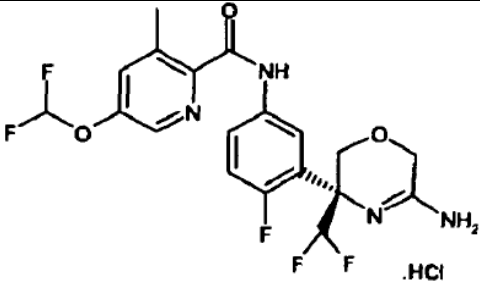
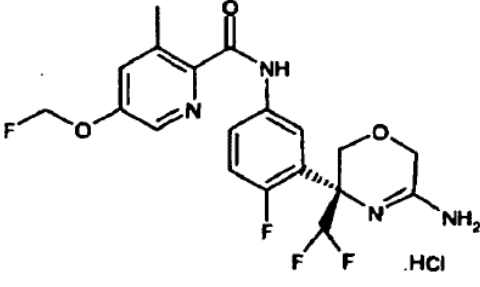
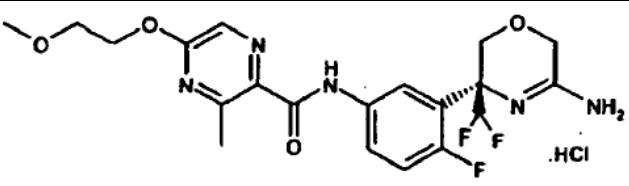
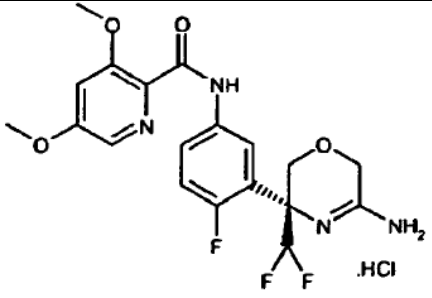
Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
Ejemplo Referencia 157	 <p>[3-((R)-5-amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico clorhidrato</p>	13.85 (s, 1H), 11.2 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.1 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45-7.40 (dd, 1H), 6.80 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.72 (d, 1H, Sistema AB), 4.67 (d, 1H, Sistema AB), 4.35 (d, 1H, Sistema AB), 4.20 (d, 1H, Sistema AB)	405
Ejemplo Referencia 158	 <p>[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 3-Amino-5-(2-metoxietoxi)-pirazina-2-carboxílico</p>	10.14 (br s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.16 (br s, 2H), 4.41 (br s., 2H), 4.14 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.72-3.66 (m, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.30 (s, 3H)	455

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
159	 <p data-bbox="363 622 965 712">tert-butil éster del ácido ((R)-5-difluorometil-5-((5-etilpiridina-2-carbonil)-amino)-2-fluoro-fenil)-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico, clorhidrato</p>	10.85 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.13-8.08 (m, 3H), 7.94 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.78 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 2.78 (q, 2H), 1.24 (t, 3H)	393
Ejemplo Referencia 160	 <p data-bbox="347 936 981 1019">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 3-Amino-5-cloro-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.99 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2 H), 7.17 (br s, 2 H), 6.77 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.78 - 4.67 (m, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 1 H), 4.34 (d, 1H), 4.16 (d, 1H)	414, 416
161	 <p data-bbox="343 1227 989 1310">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 3-cloro-5-metoxi-piridina-2-carboxílico</p>	10.6 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.14 (t, 1H), 6.13 (br s, 2H), 4.15 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (d, 1H), 3.83 (d, 1H)	429, 431
162	 <p data-bbox="343 1608 986 1691">[3-((R)-5-amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico clorhidrato</p>	12.20 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 10.32 (s, 1 H), 9.78 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.35 (t, 1H), 6.77 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 6.41 (d, 1H), 4.72 (d, 1H, Sistema AB), 4.65 (d, 1H, Sistema AB), 4.32 (d, 1H, Sistema AB), 4.18 (d, 1H, Sistema AB)	381

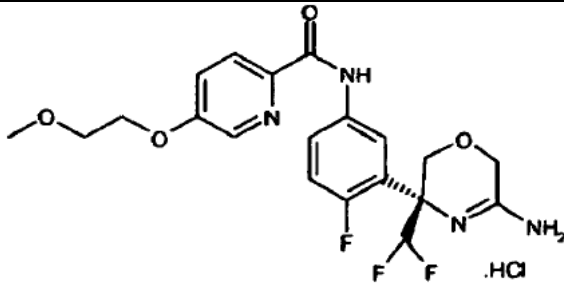
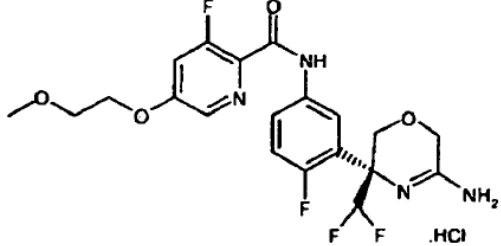
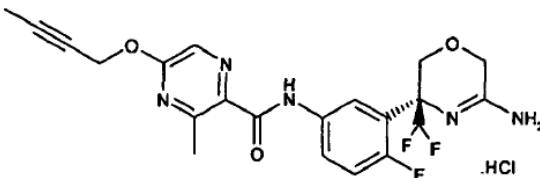
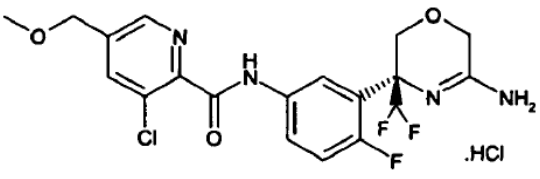
Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
Ejemplo Referencia <b>163</b>	 <p>[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido pirrolo [1,2-c]pirimidina-3-carboxílico</p>	10.30 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.18 (s, NH <sub>2</sub> ), 6.14 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.12 (d, 1H, Sistema AB), 4.02 (d, 1H, Sistema AB), 3.93 (d, 1H, Sistema AB), 3.82 (d, 1H, Sistema AB)	<b>404</b>
Ejemplo Referencia <b>164</b>	 <p>[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-but-2-iniloxi-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.02 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.77 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 5.08 (d, 2H), 4.76 - 4.67 (m, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.17 (d, 1H), 1.84 (s, 3H)	<b>434</b>
Ejemplo Referencia <b>165</b>	 <p>[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 3-Amino-5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	7.95-7.91 10.98 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.95-7.91 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.12 (br, 2H), 6.78 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.15 (d, 1H)	<b>458, 460</b>
<b>166</b>	 <p>[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 1-etilimidazol-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.15 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.74 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.71 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.47 (q, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.14(d, 1H), 1.37 (t, 2H)	<b>382</b>

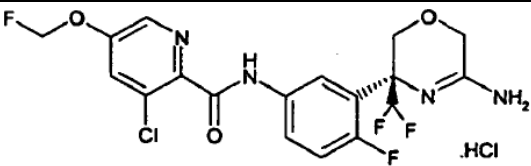
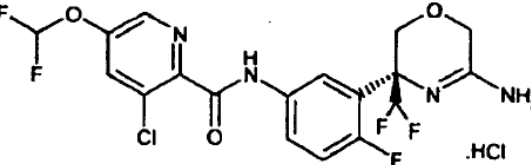
Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN ( $\delta$ ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
Ejemplo Referencia 167	 <p data-bbox="343 582 981 672">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-prop-2-iniloxi-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.54 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (dd, 1 H), 7.81 (br s, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.24 - 6.06 (m, 3 H), 5.14 (d, 2 H), 4.12 (d, 1 H), 4.03 - 4.01 (m, 1 H), 3.94 - 3.91 (m, 1 H), 3.84 (d, 1H), 3.66 (s, 1H)	420
Ejemplo Referencia 168	 <p data-bbox="343 913 981 1003">[3-((R)-5-amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-Amino-2-metil-oxazol-4-carboxílico clorhidrato</p>	10.96 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 1H), 7.00 (br s, 1H), 6.76 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.76 - 4.56 (m, 2 H), 4.32 (d, 1H), 4.14 (d, 1H), 2.31 (s, 3 H)	384
169	 <p data-bbox="343 1238 981 1328">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico</p>	11.1 (d, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.0 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 6.77 (t, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.17 (d, 1H)	415, 417
170	 <p data-bbox="343 1563 981 1653">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-isopropoxi-pirazina-2-carboxílico</p>	10.49 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.15 (br s, 2H), 6.13 (t, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 1.35 (d, 6H)	424
171	 <p data-bbox="343 1877 981 1966">(3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil)-amida del ácido 5-etoxi-pirazina-2-carboxílico</p>	10.49 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.18 (dd, 1 H), 6.16 (br s, 2H), 6.14 (t, 1 H), 4.43 (t, 2H), 3.7- 4.2 (m, 4H), 1.35 (t, 3H)	410

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
Ejemplo Referencia 172	 <p>[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-dimetilaminometil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.07 (s, 1H), 10.80 (br s, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.09 - 7.94 (m, 3 H), 7.84 - 7.70 (m, 2 H), 7.40 (dd, 1H), 6.79 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.80 - 4.70 (m, 2 H), 4.41 - 4.30 (m, 3 H), 4.19 (d, 1H), 2.72 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H)	475
173	 <p>[3-((R)-5-amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 1,5-dimetil-1H-[1,2,4]triazol-4-carboxílico clorhidrato</p>	11.04 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 6.74 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.70 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.14 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)	383
174	 <p>[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-metoxi-3-metil-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.99 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 - 7.92 (m, 2 H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 6.78 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.78 - 4.68 (m, 2 H), 4.34 (d, 1H), 4.18 (d, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H)	410
Ejemplo Referencia 175	 <p>[3-((R)-5-amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 3-Amino-5-metoxi-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.98 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.14 - 7.98 (m, 1H), 7.98 - 7.82 (m, 1 H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 1H), 4.67 - 4.53 (m, 1H), 4.34 (d, 1 H), 4.16 (d, 1H), 3.91 (s, 3 H)	411

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
176	 <p data-bbox="341 674 986 757">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometoxi-3-metil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.91 (br s, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.66 (br s, 1H), 8.59 (brs, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 6.79 (t, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 2.61 (s, 3H)	445
177	 <p data-bbox="341 1099 986 1182">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluorometoxi-3-metil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.92 (br s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.67 (br s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 6.79 (t, 1H), 6.03 (d, 2H), 4.71 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 2.63 (s, 3H)	427
178	 <p data-bbox="357 1435 979 1518">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-3-metil-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.98 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 - 7.91 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 6.78 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 4.72 - 4.63 (m, 2H), 4.57 - 4.48 (m, 2H), 4.34 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.79 - 3.63 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.76 (s, 3H)	454
179	 <p data-bbox="341 1883 986 1966">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.00 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.22 (br, 2H), 6.78 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H)	425



Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
180	 <p data-bbox="343 672 981 761">[3-((R)-5-amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	1H), 10.98 (br s, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.76 (br s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.79 (t, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.31-4.28 (m, 2H), 4.17 (d, 1H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.32 (s, 3H)	439
181	 <p data-bbox="343 1075 981 1164">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-fluoro-5-(2-metoxi-etoxi)-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.99 (br s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.75 (br s, 1H), 8.72 (brs, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.79 (t, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.37-4.29 (m, 3H), 4.18 (d, 1H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.32 (s, 3H)	457
Ejemplo Referencia 182	 <p data-bbox="343 1411 981 1500">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-but-2-inilo-3-metil-pirazina-2-carboxílico clorhidrato</p>	10.94 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.38 (t, 1H), 6.79 (t, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 5.08 (br s, 2H), 4.75-4.59 (m, 2H), 4.34 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)	448
183	 <p data-bbox="343 1736 981 1825">[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-metoximetil-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.21 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 6.79 (t, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.33 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 3.37 (s, 3H)	443, 445

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z;(M+1) <sup>+</sup> ]
184	 <p>[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-fluorometoxi-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.06 (s, 1H). 10.89 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 6.79 (t, 1H), 6.08 (d, 2H), 4.71 (m, 2H), 4.34 (d, 1H), 4.23 (d, 1H)	447, 449
185	 <p>[3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-difluorometoxi-piridina-2-carboxílico clorhidrato</p>	11.07 (s, 1H). 10.93 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.79 (t, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.33 (d, 1H), 4.23 (d, 1H)	465, 467

### Preparación de intermedios

Los bloques de construcción de ácidos sustituidos estaban comercialmente disponibles o se pueden preparar como se describe en la literatura o de manera análoga, por ejemplo, WO 2005063738, WO 2009091016, WO 2010047372, Bioorg. Med. Chem. 2001, 9, 2061-2071, o se pueden preparar como se describe más adelante o de una manera análoga.

#### Ácido-1: ácido 5-ciano-4.6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico

##### a) Ácido 5-bromo-4.6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico

Una suspensión de 2.16 g (0.00 mmol) ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico en 36 ml de D<sub>2</sub>O (99,96% D) se trató con 4 ml de una solución al 40% de NaOD en D<sub>2</sub>O. La solución homogénea se calentó en un recipiente de teflón de 100 ml con un aparato de microondas Synthos 3000. La mezcla se calentó a 160 °C, durante 5 h y se enfrió. Los análisis <sup>1</sup>H-RMN y MS del producto mostraron que la deutерación había progresado hasta un alto grado. Sólo pequeñas cantidades de derivados de tetraedútero estaban presentes. La mezcla de reacción se acidificó a pH 3 con HCl 2N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y se evaporó para dar el compuesto base como un sólido de color blanco, suficientemente puro para transformaciones adicionales.

HPLC: Rt<sub>H2</sub> = 2.829 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 221, 223 (1 Br, 5D);

##### b) Tert-butil éster del ácido 5-bromo-4.6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico

Una solución de 1.65 g (7.46 mmol) del ácido 5-bromo-4.6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico y dos gotas de DMF se disolvieron en 17 ml de DCM. Se adiciónó gota a gota cloruro de oxalilo (1.3 ml, 14.9 mmol). El desarrollo de gas inició inmediatamente. Después de agitar, durante 2 h a 25°C la mezcla se evaporó, se recogió en tolueno y se evaporó de nuevo. La resina de color marrón residual se disolvió en 3ml de THF y se adiciónó a una solución agitada de 14 ml (22.39 mmol) de BuLi (1.6 M en hexano) en 24 ml de t-BuOH. Después de 1 h la mezcla se vertió sobre NH<sub>4</sub>Cl acuoso al 10% y se extrajo con TBME. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y se evaporaron. La cromatografía en sílica gel (hexano/EtOAc 9:1) proporcionó el compuesto base como un líquido incoloro.

HPLC: Rt<sub>H1</sub> = 3.002 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 277, 279 (1 Br, 5D);

<sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.65 (s, 9H).

**c) Tert-butil éster del ácido 5-ciano-4.6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico**

5 Una mezcla de 1.41 g (5.09 mmol) de 5-bromo-4.6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico tert-butil éster del ácido, 0.418 g (3.56 mmol) de  $Zn(CN)_2$ , 0.033 g de polvo de Zn (0.509 mmol) y 0.265 g (0.254 mmol) de  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$  se suspendieron en 14 ml de DMF bajo atmósfera de nitrógeno. Una solución 0.25 M de  $tBu_3P$  en dioxano (4.0 ml, 1.02 mmol) se adicionó y la mezcla se agitó, durante 16 h a 60°C. Después de que se enfrió la mezcla se diluyó con TBME, se filtró sobre celite y se lavó con salmuera tres veces. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/EtOAc 5-15%) para producir el compuesto base como un sólido de color blanco crema.

HPLC:  $R_{tH_3} = 3.275$  min; ESIMS  $[M+Na]^+ = 246$  (5D);

10  $^1H$ -RMN (360 MHz,  $CDCl_3$ ): 1.68 (s, 9H);

Ft-IR: 2231  $cm^{-1}$  (CN).

**d) ácido 5-ciano-4.6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico**

15 A una solución de 825 mg (3.69 mmol) de tertbutil éster del ácido 5-ciano-4.6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico en 5.1 g (37 mmol) de 1,3-dimetoxibenceno se le adicionaron 8.3 ml de TFA y se agitó, durante 6.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se evaporó. El residuo se recogió en tolueno y se evaporó (2x). El producto se cristalizó a partir de TBME/hexano para producir el compuesto base como un polvo de color blanco.

HPLC:  $R_{tH_2} = 2.397$  min; ESIMS  $[M+H]^+ = 168$  (5D);

$^1H$ -RMN (360 MHz,  $CDCl_3$ ): impurezas no deuteradas.

**Ácido-2: ácido 5-cloro-4.6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico**

20 El compuesto base se preparó, mediante un procedimiento análogo como el Ácido-1 etapas a) a b). HPLC:  $R_{tH_2} = 2.820$  min;

ESIMS  $[M+H]^+ = 177$  (5D);

$^1H$ -RMN (360 MHz,  $D_2O$ ): impurezas no deuteradas.

**Ácido-3: ácido 5-ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico**

25 El compuesto base se preparó, mediante un procedimiento análogo al Ácido-1 iniciando con ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico en lugar del derivado deuterado [Ácido-1, etapa a)].

$R_f$  (hexanos /EtOAc 6:1) = 0.28

$^1H$ -RMN (360 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.09 (dd, 1H), 7.79 (ddd, 1H), 7.17 (t, 1H), 6.44 (t, J = 45 Hz, 1H).

**Ácido-d: ácido 3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxílico**

30 Una suspensión de 3,5-dimetoxi-piridina-2-carbonitrilo (CAS: 36057-45-1, 2.71 g, 16.51 mmol) en 45 ml de MeOH y 65 ml de NaOH acuoso al 30% se sometió a reflujo, durante 6h. Se retiró el MeOH por evaporación y el residuo se lavó con TBME. La fase acuosa se acidificó con HCl conc., hasta que el pH fue 3. La mezcla se extrajo con EtOAc y THF. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se evaporó. El sólido de color marrón se cristalizó a partir de EtOH para proveer el compuesto base como cristales de color marrón pálido.

35 HPLC:  $R_{tH_2} = 2.183$  min; ESIMS  $[M+H]^+ = 184$ ;

$^1H$ -RMN (360 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 12.61 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

**Ácido-5: ácido 5-difluorometoxi-3-metil-piridina-2-carboxílico****a) 5-Difluorometoxi-3-metil-piridina-2-carbonitrilo**

Una solución de 5-hidroxi-3-metil-piridina-2-carbonitrilo (registro CAS 228867-86-5) (228 mg, 1.70 mmol), clorodifluoroacetato de sodio (registro CAS 1895-39-2) (518 mg, 3.40 mmol) y  $K_2CO_3$  (705 mg, 5.10 mmol) en DMF (7 ml) se agitó, durante 0.5 h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada acuosa de  $NH_4Cl$  y salmuera. Las capas acuosas se volvieron a extraer con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y el filtrado se concentró. El compuesto base se obtuvo como un aceite incoloro después de la cromatografía instantánea en sílica gel (ciclohexano/EtOAc gradiente 0-3 min 95:5, 3-35 min 95:5 a 60:40).

HPLC  $R_{tH_{10}} = 0.87$  min; ESIMS: 185 [(M+H)<sup>+</sup>];

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.40 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.64 (t, 1H), 2.61 (s, 3H).

#### 10 b) **Ácido 5-difluorometoxi-3-metil-piridina-2-carboxílico**

A una solución de 5-difluorometoxi-3-metil-piridina-2-carbonitrilo (145 mg, 0.787 mmol) en EtOH (5 ml) se le adicionó solución acuosa de NaOH 1M. (2.5 ml). La mezcla de reacción se agitó, durante 7h a 70 °C, a continuación, durante 9h a temperatura ambiente. Se diluyó con  $Et_2O$  y se extrajo dos veces con agua. Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con  $Et_2O$ , se acidificaron a pH 2 con HCl 1M acuoso y se extrajo dos veces con TBME. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y el filtrado se concentró para producir el compuesto base como un sólido de color blanco el cual se utilizó, durante la siguiente etapa sin una purificación adicional.

HPLC  $R_{tH_{10}} = 0.61$  min; ESIMS: 204 [(M+H)<sup>+</sup>];

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD): 8.32 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 2.64 (s, 3H).

#### **Ácido-6: ácido 5-fluorometoxi-3-metil-piridina-2-carboxílico**

##### 20 a) **5-Fluorometoxi-3-metil-piridina-2-carbonitrilo**

A una solución de 5-hidroxi-3-metil-piridina-2-carbonitrilo (registro CAS 228867-86-5) (228 mg, 1.70 mmol) en DMF (10 ml), se le adicionó una solución del éster fluorometilo del ácido tolueno-4-sulfónico (registro CAS 114435-86-8) (521 mg, 2.55 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (1.386 g, 4.26 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó, durante 1 h a 100 °C, a continuación, durante 1 h a 70 °C, se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada acuosa de  $NH_4Cl$  y salmuera. Las capas acuosas se volvieron a extraer con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y el filtrado se concentró. El compuesto base se obtuvo como un sólido de color blanco después de la cromatografía instantánea en sílica gel (ciclohexano/EtOAc gradiente 0-3 min 95:5, 3-30 min 95:5 a 65:35).

HPLC  $R_{tH_{10}} = 0.77$  min; ESIMS: 167 [(M+H)<sup>+</sup>];

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.36 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 5.79 (d, 2H), 2.59 (s, 3H).

##### 30 b) **Ácido 5-fluorometoxi-3-metil-piridina-2-carboxílico**

A una solución de 5-fluorometoxi-3-metil-piridina-2-carbonitrilo (118 mg, 0.71 mmol) en EtOH (4 ml), se le adicionó solución acuosa de NaOH 1M. (2 ml). La mezcla de reacción se agitó, durante 7 h a 70 °C, a continuación, durante 9 h a temperatura ambiente. Se diluyó con TBME y se lavó dos veces con agua. Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con TBME, se acidificaron a pH 2 con HCl 1M acuoso y se extrajo dos veces con TBME. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y el filtrado se concentró para producir el compuesto base como un sólido de color blanco el cual se utilizó para la siguiente etapa sin una purificación adicional.

HPLC  $R_{tH_{10}} = 0.50$  min; ESIMS: 186 [(M+H)<sup>+</sup>];

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD): 8.28 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 5.88 (d, 2H), 2.66 (s, 3H).

##### 40 **Ácido-7: ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-piridina-2-carboxílico**

###### a) **éster metílico del ácido 5-(2-Metoxi-etoxi)-piridina-2-carboxílico**

A una solución enfriada previamente de éster metílico del ácido 5-hidroxi-piridina-2-carboxílico (registro CAS 30766-12-2) (150 mg, 0.980 mmol) y 2-metoxietanol (82 mg, 0.085 ml, 1.077 mmol) en THF (10 ml), se le adicionó a 0 °C trifetilfosfina (397 mg, 1.469 mmol) y la mezcla de reacción se agitó, durante 10 min a 0°C. Se adicionó una solución de DIAD (316 mg, 1.469 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 19.5 h. Después

45

de la dilución con EtOAc, la mezcla en bruto se extrajo con agua y salmuera, las capas acuosas se volvieron a extraer con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el filtrado se concentró para producir el compuesto base después de la cromatografía instantánea en sílica gel (DCM/EtOAc gradiente 0-3 min 60:40; 3-35 min 60:40 a 25:75).

5 HPLC Rt<sub>H10</sub> = 0.63 min; ESIMS: 212 [(M+H)<sup>+</sup>];

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.47 (d, 1 H), 8.14 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 4.27-4.24 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.47 (s, 3H).

**b) ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-piridina-2-carboxílico**

10 A una solución del éster metílico del ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-piridina-2-carboxílico (390 mg, 0.489 mmol) en THF (3 ml), se le adicionó NaOH 1M acuoso (0.538 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 2.5 h, se concentró, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó dos veces con agua. Las capas acuosas se acidificaron con HCl 1M acuoso (0.538 ml) y el compuesto base se aisló por liofilización.

HPLC Rt<sub>H10</sub> = 0.42 min; ESIMS: 198 [(M+H)<sup>+</sup>];

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8.37 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 4.28-4.24 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.31 (s, 3H).

**Ácido-8: ácido 3-fluoro-5-(2-metoxi-etoxi)-piridina-2-carboxílico**

**a) 2-cloro-3-fluoro-5-(2-metoxi-etoxi)-piridina**

20 A una solución de 6-cloro-5-fluoro-piridin-3-ol (registro CAS 870062-76-3) (800 mg, 5.42 mmol), 2-metoxietanol (454 mg, 0.471 ml, 5.96 mmol) y trifetilfosfina (2.199 g, 8.13 mmol) en THF (40 ml), se le adicionó gota a gota una solución de DIAD (1.731 g, 8.13 mmol) en THF (20 ml), mientras que se mantiene la temperatura a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó, durante 20 h a temperatura ambiente, se adicionaron agua y salmuera y la mezcla se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, el filtrado se concentró y se produjo después de la trituración con Et<sub>2</sub>O y la filtración, el compuesto base como un sólido de color blanco. El filtrado produjo otro lote del producto después de la purificación por HPLC de NP preparativa utilizando una columna Alltech Grom Saphir 65 Si 10 mM 250 x 50 mm (heptano/EtOAc, gradiente 0-1.7 min 15% de EtOAc, 1.7-17 min 15-100% de EtOAc, 17-24.3 min 100% de EtOAc, 24.3-27.8 min 0% de EtOAc).

25 HPLC Rt<sub>H10</sub> = 0.86 min; ESIMS: 206 [(M+H)<sup>+</sup>];

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.97 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 4.25-4.08 (m, 2H), 3.83-3.68 (m, 2H), 3.46 (s, 3H).

30 **b) 3-Fluoro-5-(2-metoxi-etoxi)-piridina-2-carbonitrilo**

35 A una solución de 2-cloro-3-fluoro-5-(2-metoxi-etoxi)-piridina (806 mg, 3.92 mmol) y Zn(CN)<sub>2</sub> (486 mg, 4.12 mmol) se adicionó bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (362 mg, 0.314 mmol). La mezcla de reacción se agitó, durante 20 min a 120 °C en un microondas, se diluyó con agua y TBME. Los insolubles se filtraron, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con TBME. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el solvente se retiró para dejar el compuesto base como un aceite de color marrón pálido que se purificó por HPLC NP preparativa, utilizando una columna Alltech Grom Saphir 65 Si 10 mM 250 x 50 mm (heptano/EtOAc, gradiente 0-1.7 min 25% de EtOAc, 1.7-17 min 25-100% de EtOAc, 17-24.3 min 100% de EtOAc, 24.3-27.8 min 0% de EtOAc)..

HPLC Rt<sub>H10</sub> = 0.78 min; ESIMS: 197 [(M+H)<sup>+</sup>];

40 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.27 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 4.34-4.17 (m, 2H), 3.87-3.71 (m, 2H), 3.45 (s, 3H).

**c) Ácido 3-fluoro-5-(2-metoxi-etoxi)-piridina-2-carboxílico**

45 Una solución de 3-fluoro-5-(2-metoxi-etoxi)-piridina-2-carbonitrilo en 5 ml de NaOH acuoso 2M se agitó a 120 °C, durante 20 min en un microondas. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y el pH se ajustó a 1-1.5. La mezcla se extrajo con DCM tres veces y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el solvente se retiró para producir el compuesto base en bruto que se purificó por HPLC RP preparativa utilizando una columna

Waters SunFire C18 OBD 5 mM 19x150 mm (A/B: agua/ACN + 0.1% de TFA, gradiente 0-1 min 5% B, 1-7 min 5 a 90% de B, 7-7.5 min 90% de B, 7.5-8 min 90 a 5% de B, 8-10 min 5% de B) para producir su sal TFA.

HPLC  $R_{tH_{10}} = 0.50$  min; ESIMS: 216 [(M+H)<sup>+</sup>];

5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.22 (br s, 1H), 7.15 (dd, 1 H), 6.29 (br s, 2H), 4.38-4.19 (m, 2H), 3.89-3.74 (m, 2H), 3.47 (s, 3H).

La sal TFA se convirtió a la sal HCl correspondiente mediante la trituración con HCl/dioxano y la posterior evaporación.

#### Ácido-9: ácido 5-metoxi-3-metil-pirazina-2-carboxílico

##### a) Éster metílico del ácido 3-metil-4-oxi-pirazina-2-carboxílico

10 A una solución de 2.0 g (13.14 mmol) del éster metílico del ácido 3-metil-pirazina-2-carboxílico en 40 ml de CHCl<sub>3</sub> se le adicionaron 3.24 g (13.14 mmol) del ácido meta-clorperoxibenzoico y la mezcla resultante se calentó a reflujo, durante 1.5 h. La mezcla de reacción se basificó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con CHCl<sub>3</sub>, las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM a DCM/MeOH 9:1) para proveer el compuesto base como un sólido incoloro.

15 HPLC:  $R_{tH_{11}} = 0.40$  min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 169;

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.56 (d, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 3.33 (s, 3 H).

##### b) éster metílico del ácido 5-cloro-3-metil-pirazina-2-carboxílico

20 A una solución de 575 mg (3.4 mmol) del éster metílico del ácido 3-metil-4-oxi-pirazina-2-carboxílico en 6.8 ml de DMF se le adicionaron 1.141 ml (1.88 g, 12.24 mmol) del fosforil tricloruro y la mezcla resultante se calentó a 120 °C, durante 15 min. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se adicionó hielo y la mezcla se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso semisaturado, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron para proveer el compuesto base como un sólido parduzco en una mezcla ~3:2 con el éster metílico del ácido 6-cloro-3-metil-pirazina-2-carboxílico no deseado. La mezcla se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

25 HPLC:  $R_{tH_{10}} = 0.70$  min; ES IMS [M+H]<sup>+</sup> = 187.1;

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 5-Cl isómero): 8.74 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H).

##### c) Éster metílico del ácido 5-metoxi-3-metil-pirazina-2-carboxílico

30 A 0 °C 58 mg (1.458 mmol) de hidruro de sodio al 60% en aceite se adicionaron en porciones a 7.3 ml de MeOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 30 min. Después de volver a enfriar a 0 °C, se adicionaron 272 mg (1.458 mmol) del producto en bruto de la etapa previa como una suspensión en 1.7 ml de MeOH y la mezcla se calentó a 50 °C, durante 1 h. A 0 °C se adicionó NH<sub>4</sub>Cl acuoso medio saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso semisaturado, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (ciclohexano a ciclohexano/EtOAc 4:1) para proveer el compuesto base como un sólido parduzco.

35 HPLC:  $R_{tH_{10}} = 0.69$  min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 183.1;

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.21 (s, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H).

##### d) Ácido 5-metoxi-3-metil-pirazina-2-carboxílico

40 Una solución de 105 mg (0.577 mmol) del éster metílico del ácido 5-metoxi-3-metil-pirazina-2-carboxílico en 2.6 ml de THF se enfrió a 0 °C, se adicionaron gota a gota 0.635 ml (0.635 mmol) de hidróxido de sodio 1N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 1.5 h.

Después de volver a enfriar a 0 °C, se adicionaron 0.635 ml (0.635 mmol) de HCl 1N y 1.2 ml de tolueno y los solventes se evaporaron para proveer el compuesto base junto con cloruro de sodio como un sólido parduzco. La mezcla se utilizó, durante las reacciones de acoplamiento sin una purificación adicional. HPLC:  $R_{tH_{10}} = 0.50$  min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 169.1;

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13.04 (br s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H).

**Ácido-10: ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-3-metil-pirazina-2-carboxílico**

El compuesto base se preparó, mediante un procedimiento análogo al del Ácido-9 utilizando 2-metoxi-etanol en lugar del metanol [Ácido-9 etapa c)].

5 HPLC:  $R_{tH_{10}} = 0.54$  min; ESIMS  $[M+H]^+ = 213.1$ ;

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13.04 (br. s., 1 H), 8.20 (s, 1 H), 4.54 - 4.40 (m, 2 H), 3.80 - 3.61 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H).

**Ácido-11: ácido 5-but-2-iniloxi-3-metil-pirazina-2-carboxílico**

10 El compuesto base se preparó, mediante un procedimiento análogo al del Ácido-9, utilizando but-2-in-1-ol en lugar del metanol [Ácido-9 etapa c)].

HPLC:  $R_{tH_{10}} = 0.78$  min; ESIMS  $[M+H]^+ = 207.0$ ;

$^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.23 (s, 1 H), 5.06 (d, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 1.87 (t, 3 H).

**Ácido-12: ácido 3-Amino-5-metoxi-pirazina-2-carboxílico**

**a) Éster metílico del ácido 3-Amino-5-metoxi-pirazina-2-carboxílico**

15 A 0 °C 75 mg (1.866 mmol) de hidruro de sodio al 60% en aceite se adicionaron en porciones a 5 ml de MeOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 30 min. Después de volver a enfriar a 0 °C, se adicionaron 350 mg (1.866 mmol) del éster metílico del ácido 3-Amino- 5-cloro-pirazina-2-carboxílico (GB 1248146) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se adicionó  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado acuoso y la mezcla se extrajo con DCM y EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (ciclohexano a EtOAc) para proveer el compuesto base como un sólido incoloro.

20 HPLC:  $R_{tH_{10}} = 0.61$  min; ESIMS  $[M+H]^+ = 184.2$ ;

$^1\text{H}$ -RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.52 (s, 1 H), 7.49 (br s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H).

**b) Ácido 3-Amino-5-metoxi-pirazina-2-carboxílico**

25 A una solución de 200 mg (1.092 mmol) del éster metílico del ácido 3-Amino-5-metoxi-pirazina-2-carboxílico en 4 ml de THF, se le adicionaron 1.20 ml (1.20 mmol) de hidróxido de sodio 1 N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 29 h. A la mezcla se le adicionaron 1.09 ml (1.09 mmol) de HCl 1N, después de agitar durante 5 min se adicionó tolueno y los solventes se evaporaron para proveer el compuesto base junto con cloruro de sodio como un sólido incoloro. La mezcla se utilizó, para las reacciones de acoplamiento sin una purificación adicional.

30 HPLC:  $R_{tH_{11}} = 0.52$  min; ESIMS  $[M+H]^+ = 170.0$ ;

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12.48 (br s, 1 H), 7.57 (br s, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H).

**Ácido-13: ácido 5-tert-butoxicarbonilamino-2-metil-oxazol-4-carboxílico**

**a) Éster etílico del ácido 5-tert-butoxicarbonilamino-2-metil-oxazol-4-carboxílico**

35 A una solución de 221 mg (1.3 mmol) del éster etílico del ácido 5-Amino-2-metil-oxazol-4-carboxílico en 6.5 ml de acetonitrilo se le adicionaron a 0 °C 0.795 ml (4.55 mmol) DIPEA, 31.8 mg (0.26 mmol) DMAP y 709 mg (3.25 mmol) Boc2O y la mezcla se agitó a 45 °C, durante 2 días. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se adicionó agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1N y NaCl acuoso semisaturado, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (ciclohexano a ciclohexano/EtOAc 1:1) para proveer el compuesto base como un sólido ligeramente rosa. HPLC:  $R_{tH_{10}} = 1.21$  min; ESIMS  $[M+H]^+ = 271.1$ .

40

**b) Ácido 5-tert-butoxicarbonilamino-2-metil-oxazol-4-carboxílico**

5 A una solución de 314 mg (1.163 mmol) del éster etílico del ácido 5-tert-butoxicarbonilamino-2-metil-oxazol-4-carboxílico en 1.16 ml de THF se adicionaron a 0 °C 5.82 ml (5.82 mmol) de hidróxido de sodio 1 N, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó 6 días. A 0 °C se adicionaron 5.82 ml (5.82 mmol) de HCl 1N y los solventes se evaporaron. El residuo se suspendió en DCM y se filtró, el solvente se evaporó para proveer el compuesto base como un sólido incoloro.

HPLC:  $R_t^{H10}$  = 0.62 min; ESIMS [M-H]<sup>-</sup> = 241.0;

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.80 (br s, 1 H), 9.56 (br s, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 1.42 (s, 9 H).

#### Ácido-14: ácido 3-cloro-5-fluorometoxi-piridina-2-carboxílico

##### a) 3-cloro-5-hidroxi-piridina-2-carbonitrilo

10 A una solución del 5,6-dicloro-piridin-3-il éster del ácido acético (CA 110861-18-2, Synthesis, 1990, 499) (4.88 g, 23.6 mmol) en DMF anhidra (45 ml) se le adicionó después de desgasificar con argón Zn-polvo (70 mg, 1.07 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (1.28 g, 10.9 mmol) y DPPF PdCl<sub>2</sub> (966 mg, 1.18 mmol) y la mezcla de reacción se calentó, durante 6 h a 130 °C y 18 h a 150 °C. La mezcla de reacción se diluyó con TBME y H<sub>2</sub>O, se filtró sobre Celite, y el producto se extrajo con TBME. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El compuesto base se obtuvo como un sólido de color beige después de la cristalización a partir de EtOAc-hexano: TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 19:1): R<sub>f</sub> = 0.22;

15

HPLC  $R_{tH5}$  = 0.677 min; ESIMS: 153 y 155 [(M-H)<sup>-</sup>];

<sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.19 (d, 1H), 7.41 (d, 1H).

##### b) 3-cloro-5-fluorometoxi-piridina-2-carbonitrilo

20 A una solución de 3-cloro-5-hidroxi-piridina-2-carbonitrilo (315 mg, 2.03 mmol) en DMF (16 ml) se le adicionó Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.652 g, 5.07 mmol) y fluorometil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (registro CAS 114435-86-8) (621 mg, 3.04 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C, durante 24 h. El solvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se recogió en TBME, se lavó con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El compuesto base se obtuvo como un aceite de color amarillo después de cromatografía en sílica gel (hexano-EtOAc 10:1 a 2:1) para proveer el compuesto base como un aceite de color amarillo claro: TLC (hexano-EtOAc 1:1): R<sub>f</sub> = 0.62;

25

HPLC  $R_{tH5}$  = 0.872 min; ESIMS: 185 y 187 [(M-H)<sup>-</sup>];

<sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.35 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.72 (d, 2H).

##### c) ácido 3-cloro-5-fluorometoxi-piridina-2-carboxílico

30 A una solución de 3-cloro-5-fluorometoxi-piridina-2-carbonitrilo (76 mg, 0.4 mmol) en dioxano (3 ml), se le adicionó NaOH 1 N (1.4 ml) y la mezcla de reacción se calentó, durante 30 h a 70 °C. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4N a pH 3 y se evaporó a sequedad. El residuo se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 8:1, se filtró sobre Celite y se concentró para proveer el compuesto base como un aceite de color amarillo.

HPLC  $R_{tH5}$  = 0.549 min; ESIMS: 204 y 206 [(M-H)<sup>-</sup>];

35 <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.39 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.90 (d, 2H).

#### Ácido-15: ácido 3-cloro-5-difluorometoxi-piridina-2-carboxílico

##### a) 3-cloro-5-difluorometoxi-piridina-2-carbonitrilo

40 A una solución de 3-cloro-5-hidroxi-piridina-2-carbonitrilo (314 mg, 2.03 mmol) en DMF (10 ml), se le adicionaron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (841 mg, 6.09 mmol) y clorodifluoroacetato de sodio (1.29 g, 8.11 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C, durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con TBME. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El compuesto base se obtuvo como un aceite de color amarillo después de cromatografía en sílica gel (hexano-EtOAc 20:1 a 1:1) para proveer el compuesto base como un aceite de color amarillo claro: TLC (hexano-EtOAc 2:1): R<sub>f</sub> = 0.54;

HPLC  $R_{tH5}$  = 0.968 min; ESIMS: 203 y 205 [(M-H)<sup>-</sup>];



$^1\text{H}$  RMN (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.41 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 6.61 (t, 1H).

**b) Ácido 3-cloro-5-difluorometoxi-piridina-2-carboxílico**

5 A una solución de 3-cloro-5-hidroxi-piridina-2-carbonitrilo (90 mg, 0.44 mmol) en dioxano (2 ml), se le adicionó NaOH 1N (1.5 ml) y la mezcla de reacción se calentó, durante 14 h a 70 °C. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, la capa acuosa se acidificaron a pH 3 con HCl 4N y se evaporó a sequedad. El residuo se suspendió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 10:1, se filtró sobre Celite y se concentró para proveer el compuesto base como un sólido de color beige.

HPLC  $R_{t_{H_5}}$  = 0.667 min; ESIMS: 222 y 224 [(M-H)];

$^1\text{H}$  RMN (360 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.46 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.12 (t, 1H).

**Ácido-16: ácido 3-cloro-5-metoximetil-piridina-2-carboxílico**

10 **a) 3-cloro-5-metoximetil-piridina-2-carbonitrilo**

15 A una solución de 2,3-dicloro-5-metoximetil-piridina (registro CA 202395-72-0) (7.5 g, 38 mmol) en DMF (100 ml), se le adicionó después de desgasificar con argón Zn-polvo (126 mg, 1.91 mmol),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (2.27 g, 19.1 mmol) y DPPF  $\text{PdCl}_2$  (0.997 g, 1.15 mmol) y la mezcla de reacción se calentó, durante 2 h a 145 °C. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se volvió a disolver en TBME y solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y se extrajo con TBME. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y concentraron. El compuesto base se obtuvo después de cromatografía en sílica gel (hexano-EtOAc 20:1 a EtOAc) como cristales de color beige: TLC (hexano-EtOAc 1:1):  $R_f$  = 0.47;

HPLC  $R_{t_{H_5}}$  = 0.854 min; ESIMS: 183 y 185 [(M+H)+];

$^1\text{H}$  RMN (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.46 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 4.49 (s, 2H), 3.41 (s, 3H).

20 **b) ácido 3-cloro-5-metoximetil-piridina-2-carboxílico**

A una solución de 3-cloro-5-metoximetil-piridina-2-carbonitrilo (2.75 g, 15 mmol) en dioxano (30 ml), se le adicionó NaOH 2N (30 ml) y la mezcla de reacción se calentó, durante 8 h a 75 °C. La mezcla de reacción se acidificó a pH 3 con HCl 4N y se evaporó a sequedad. El residuo se suspendió en EtOH-THF 1:1, se filtró y concentró. El compuesto base se obtuvo después de la recristalización a partir de EtOH-TBME como cristales de color beige.

25 HPLC  $R_{t_{H_5}}$  = 0.480 min; ESIMS: 169 y 170 [(M- $\text{CH}_3\text{OH}$ )<sup>+</sup>];

$^1\text{H}$  RMN (360 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.37 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.39 (s, 3H).

**Ejemplo 186: Actividad biológica de los compuestos de la fórmula I**

Los compuestos de los Ejemplos anteriores muestran los siguientes valores de  $\text{IC}_{50}$  en el Ensayo 1 descrito anteriormente:

30

Tabla 22

Ejemplo	Bace $\text{IC}_{50}$ [ $\mu\text{M}$ ]	Ejemplo	Bace $\text{IC}_{50}$ [ $\mu\text{M}$ ]
1	1.3	2	0.14
3	0.070	4	> 10
5	0.64	6	4.7
7	0.54	8	> 10
9	2.3	10	0.59
11	3.8	12	0.85

ES 2 534 315 T3

Ejemplo	Bace IC50 [ $\mu$ M]	Ejemplo	Bace IC50 [ $\mu$ M]
13	3.4	14	0.16
15	9.1	16	9.2
17	0.4	18	0.56
19	2.0	20	0.35
21	0.24	22	0.42
23	11	24	0.97
25	> 130	26	> 130
27	1.4	28	60
29	0.056	30	0.33
31	0.16	32	1.4
33	0.13	34	0.56
35	0.30	36	0.35
37	0.12	38	> 10
39	0.78	40	1.0
41	0.35	42	0.056
43	0.062	44	0.019
45	0.016	46	0.071
47	0.056	48	0.55
49	0.050	50	0.42
51	0.23	52	0.18
53	0.38	54	0.44
55	0.084	56	0.101
57	1.7	58	0.78
59	0.24	60	0.058
61	1.97	62	0.095
63	0.11	64	0.040
65	1.2	66	0.020
67	0.10	68	0.011

## ES 2 534 315 T3

Ejemplo	Bace IC50 [ $\mu$ M]	Ejemplo	Bace IC50 [ $\mu$ M]
69	0.009	70	0.034
71	0.016	72	0.010
73	0.026	74	0.079
75	0.13	76	0.046
77	0.092	78	0.038
79	0.12	80	0.074
81	1.1	82	3.0
83	2.9	84	0.93
85	0.026	86	0.044
87	0.057	88	0.033
89	0.094	90	0.039
91	0.015	92	0.005
93	0.008	94	0.022
95	0.39	96	0.027
97	0.018	98	0.24
99	0.14	100	0.034
101	0.030	102	0.89
103	7.8	104	1.5
105	5.2	106	4.0
107	0.82	108	0.028
109	1.2	110	1.9
111	0.025	112	0.042
113	0.12	114	0.006
115	0.006	116	0.018
117	0.018	118	0.014
119	0.010	120	0.18
121	0.036	122	0.20
123	0.097	124	0.025

ES 2 534 315 T3

Ejemplo	Bace IC50 [ $\mu$ M]	Ejemplo	Bace IC50 [ $\mu$ M]
125	0.078	126	0.74
127	0.098	128	0.17
129	2.2	130	0.093
131	0.33	132	0.087
133	1.0	134	0.26
135	0.045	136	0.13
137	0.030	138	0.042
139	0.075	140	0.043
141	0.033	142	0.82
143	0.11	144	0.017
145	0.34	146	0.10
147	0.079	148	0.94
149	0.70	150	0.29
151	1.2	152	
153	0.008	154	0.12
155	0.18	156	0.034
157	5.2	158	0.018
159	0.13	160	0.012
161	0.066	162	8.5
163	0.68	164	0.001
165	0.008	166	1.2
167	0.003	168	0.26
169	0.012	170	0.34
171	0.049	172	0.009
173	> 10	174	0.21
175	0.016	176	0.018
177	0.029	178	0.17
179	0.92	180	0.34

Ejemplo	Bace IC50 [ $\mu$ M]	Ejemplo	Bace IC50 [ $\mu$ M]
181	0.34	182	0.004
183	0.70	184	0.059
185	0.05		

Ciertos compuestos de los Ejemplos anteriores muestran los siguientes valores de IC<sub>50</sub> en la Ensayo 4 descrita anteriormente:

Tabla 20

Ejemplo	Bace IC50 [ $\mu$ M]
1	1.7
3	0.017
4	5.8
16	3.1
38	1.1
54	0.061
64	0.004
71	0.004
72	0.003
99	0.10
104	0.15
112	0.007
116	0.004
129	1.2
144	0.006
147	0.008
164	0.001
175	0.004

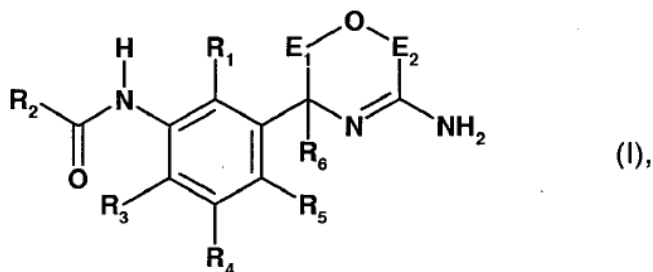
5

#### Descripción de la Figura

La Figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X, para una forma cristalina de [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico, cuando se mide utilizando radiación CuK $\alpha$ . Para detalles véase el Ejemplo 152.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



en la cual

- 5 R<sub>1</sub> es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquenilo (C<sub>2-8</sub>), o alquinilo (C<sub>2-8</sub>);
- 10 R<sub>2</sub> es un grupo arilo, heteroarilo o no aromático heterociclilo G1, grupo G1 que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo, que consiste en ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquenilo (C<sub>2-8</sub>), alquinilo (C<sub>2-8</sub>) y un grupo cicloalquilo (C<sub>3-8</sub>), arilo, heteroarilo o no aromático heterociclilo G2, grupo G2 que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes
- 15 seleccionados independientemente del grupo, que consiste en ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquenilo (C<sub>2-8</sub>) y alquinilo (C<sub>2-8</sub>);
- 20 R<sub>3</sub> es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquenilo (C<sub>2-8</sub>), o alquinilo (C<sub>2-8</sub>);
- si
- 25 R<sub>4</sub> es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquenilo (C<sub>2-8</sub>), o alquinilo (C<sub>2-8</sub>);
- y
- 30 R<sub>5</sub> es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquenilo (C<sub>2-8</sub>), o alquinilo (C<sub>2-8</sub>);
- o
- 35 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, tomados juntos, son -C(H)=C(H)-C(H)=C(H)- o un grupo alquilenilo (C<sub>1-8</sub>), en el grupo alquilenilo (C<sub>1-8</sub>) que 1 o 2 miembros del anillo -CH<sub>2</sub>- opcionalmente se reemplazan con miembros del hetero anillo independientemente seleccionados del grupo, que consiste en -N(H)-, -N[alquilo (C<sub>1-8</sub>)]-, -O-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)<sub>2</sub>-;
- 40 R<sub>6</sub> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), hidroxilo-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), mercapto-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), amino-alquilo (C<sub>1-8</sub>), N-alquilo (C<sub>1-8</sub>)-amino-alquilo (C<sub>1-8</sub>), N,N-di-[alquilo (C<sub>1-8</sub>)]amino-alquilo (C<sub>1-8</sub>) con dos fracciones alquilo (C<sub>1-8</sub>) idénticas o diferentes en la fracción N,N-di-[alquilo (C<sub>1-8</sub>)]amino, alquenilo (C<sub>2-8</sub>), o alquinilo (C<sub>2-8</sub>);

$E_1$  es  $-C(R_7)(R_8)-$  o  $-C(R_7)(R_8)-C(R_9)(R_{10})-$ ;

$E_2$  es  $-C(R_{11})(R_{12})-$  o  $-C(R_{11})(R_{12})-C(R_{13})(R_{14})-$ ;

si

5 cada uno de  $R_7$  y  $R_8$  se seleccionan independientemente del grupo, que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo ( $C_{1-8}$ ), halógeno-alquilo ( $C_{1-8}$ ), alcoxi ( $C_{1-8}$ )-alquilo ( $C_{1-8}$ ) y alquiltio ( $C_{1-8}$ )-alquilo ( $C_{1-8}$ );

o

$R_7$  y  $R_8$ , tomados juntos, son oxo o  $-CH_2-CH_2-$ ;

si

10 cada uno de  $R_9$  y  $R_{10}$  se selecciona independientemente del grupo, que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo ( $C_{1-8}$ ), halógeno-alquilo ( $C_{1-8}$ ), alcoxi ( $C_{1-8}$ )-alquilo ( $C_{1-8}$ ) y alquiltio ( $C_{1-8}$ )-alquilo ( $C_{1-8}$ );

o

$R_9$  y  $R_{10}$ , tomados juntos, son oxo o  $-CH_2-CH_2-$ ;

si

15 cada uno de  $R_{11}$  y  $R_{12}$  se selecciona independientemente del grupo, que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo ( $C_{1-8}$ ), halógeno-alquilo ( $C_{1-8}$ ), alcoxi ( $C_{1-8}$ )-alquilo ( $C_{1-8}$ ) y alquiltio ( $C_{1-8}$ )-alquilo ( $C_{1-8}$ );

o

$R_{11}$  y  $R_{12}$ , tomados juntos, son oxo o  $-CH_2-CH_2-$ ; y

si

20 cada uno de  $R_{13}$  y  $R_{14}$  se selecciona independientemente del grupo, que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo ( $C_{1-8}$ ), halógeno-alquilo ( $C_{1-8}$ ), alcoxi ( $C_{1-8}$ )-alquilo ( $C_{1-8}$ ) y alquiltio ( $C_{1-8}$ )-alquilo ( $C_{1-8}$ );

o

$R_{13}$  y  $R_{14}$ , tomados juntos, son oxo o  $-CH_2-CH_2-$ ,

en forma libre o en forma de sal.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en forma libre o en forma de sal, en donde  $R_1$  es hidrógeno.

25 3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, en forma libre o en forma de sal, en donde  $R_2$  es un grupo arilo o heteroarilo  $G_1$ , grupo  $G_1$  que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo ( $C_{1-8}$ ), y halógeno-alquilo ( $C_{1-8}$ ).

30 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en forma libre o en forma de sal, en donde  $R_3$  es hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en forma libre o en forma de sal, en donde  $R_6$  es alquilo ( $C_{1-8}$ ) o halógeno-alquilo ( $C_{1-8}$ ).

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en forma libre o en forma de sal, en donde  $R_6$  es di-fluorometilo.

35 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en forma libre o en forma de sal, en donde  $E_1$  es  $-CH_2-$ .

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o en forma de sal, en donde E<sub>2</sub> es -CH<sub>2</sub>-.

9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual se selecciona de:

- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico;
- 5 [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-di-hidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-((S)-5-Amino-3-metil-3,6-di-hidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
- 10 [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-fluoro-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-hidroxi-piridazina-3-carboxílico;
- 15 [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-((3-trifluorometil-pirazol-1-il)-pirazina-2-carboxílico);
- 20 [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-((3-metil-pirazol-1-il)-pirazina-2-carboxílico);
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-hidroxi-pirazina-2-carboxílico;
- 25 [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-bromo-furan-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-furan-3-carboxílico;
- N-[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-4-bromo-benzamida;
- 30 [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-piridina-2-carboxílico;
- N-[3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-nicotinamida;
- [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-piridina-2-carboxílico;



- [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-cloro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 5 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
- 10 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 15 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- 20 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- 25 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- 30 [3-(5-Amino-3-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromofenil]-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 35 [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;

- [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
- 5 [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromofenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-bromo-fenil]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
- 10 [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 15 [3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-di-metil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-di-metil-6-trifluoro-metil-3,6-di-hidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- 20 [3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-di-metil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-pirimidina-2-carboxílico;
- [3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico;
- 25 [3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluoro-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- [3-((3R,6R)-5-Amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico;
- [3-((3R,6R)-5-Amino-3-difluorometil-6-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido ciano-piridina-2-carboxílico;
- 30 [3-((3R,6S)-5-Amino-3-difluorometil-6-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido ciano-piridina-2-carboxílico;
- [3-((3R,6R)-5-Amino-3-difluorometil-6-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 35 [3-((3S,6R)-5-Amino-3-difluorometil-6-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 40

- [5-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-2,4-difluorofenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [5-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-2,4-difluorofenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- 5 [5-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- [5-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico;
- 10 [3-((R)-5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- 15 [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- 20 [3-((R)-5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-4.6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico;
- 25 [3-((R)-5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- 30 [3-((S)-3-Amino-5-difluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-((S)-3-Amino-5-difluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Amino-5-trifluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- 35 [3-(3-Amino-5-trifluorometil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- N-(3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-5-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida;
- [3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,oxazepin-5-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 40 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-bromo-furan-2-carboxílico;

- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-hidroxi-piridazina-3-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-etiloxazol-4-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico;
- 5 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico;
- 10 [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-((2-metoxi-etoxi)-piridina-2-carboxílico;
- [3-(5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-difluorometil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico;
- 15 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-difluoro-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-4.6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico;
- 20 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-4.6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-cloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 25 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-etoxi-piridina-2-carboxílico;
- 30 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2,2-difluoro-etoxi)-pirazina-2-carboxílico;
- 35 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 4-bromo-furan-2-carboxílico;
- 40 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico;

- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- 5 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 2-etiloxazol-4-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometil-piridina-2-carboxílico;
- 10 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 6-hidroxi-piridazina-3-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico;
- 15 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2-Fluoro-etoxi)-pirazina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- 20 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluorometoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-fluoro-piridina-2-carboxílico;
- 25 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 30 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-hidroxi-pirazina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 35 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-4,6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- 40 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;

- [3-(3-Amino-6,6-difluoro-5-metil-2,5,6,7-tetrahidro-[1,oxazepin-5-il]-4-fluoro-fenil)-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil- piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Amino-6,6 difluoro-5-metil-2,5,6,7 tetrahidro-[1,oxazepin-5-il]-4 fluoro-fenil)-amida del ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- 5 [3-(3-Amino-6,6-difluoro-5 metil-2,5,6,7-tetrahidro[1,oxazepin-5-il]-4-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- Tert-butil éster del ácido ((R)-5-difluorometil-5-{5-[(5-etil-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico;
- 10 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-metoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-etil1H-imidazol-2-carboxílico;
- 15 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-isopropoxi-pirazina-2-carboxílico;
- 20 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-etoxi-pirazina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1,5-dimetil-1H-[1,2, triazol-4-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-3-metil-pirazina-2-carboxílico;
- 25 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometoxi-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluorometoxi-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- 30 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2-metoxi-etoxi)-3-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-((2-metoxi-etoxi)-piridina-2-carboxílico;
- 35 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-fluoro-5-(2-metoxi-etoxi)-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-metoximetil-piridina-2-carboxílico;
- 40 [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-fluorometoxi-piridina-2-carboxílico;
- [3-((R)-5-Amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-difluorometoxi-piridina-2-carboxílico;

y las sales de estos farmacéuticamente aceptables.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, o una sal de estos farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo y un diluyente o portador farmacéutico.
- 5 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, o una sal de estos farmacéuticamente aceptable, para uso como un medicamento.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, o una sal de estos farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del deterioro cognitivo leve, deterioro de la memoria, una neuropatía amiloide o Enfermedad de Alzheimer.
- 10 13. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, o una sal de estos farmacéuticamente aceptable, y al menos otro ingrediente farmacéutico activo.