

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 229**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/14** (2006.01)

**A61K 31/5355** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61P 9/12** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2012 E 12772462 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015 EP 2748162**

54 Título: **Derivados 2-amino-4-(piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina y su uso como inhibidores de BACE-1 y/o BACE-2**

30 Prioridad:

**25.08.2011 US 201161527172 P**

**28.06.2012 US 201261665395 P**

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

**01.04.2016**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**

**Lichtstrasse 35**

**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**LUEOEND, RAINER MARTIN;**

**MACHAUER, RAINER;**

**RUEEGER, HEINRICH y**

**VEENSTRA, SIEM JACOB**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 565 229 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 2-amino-4-(piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina y su uso como inhibidores de BACE-1 y/o BACE-2

## Campo de la invención

5 La invención se relaciona con nuevos derivados de oxazina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas de los mismos, combinaciones farmacéuticas de los mismos, y su uso como medicamentos, particularmente para el tratamiento de neurodegeneración a través de la inhibición de BACE-1.

## Antecedentes de la invención

10 La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo devastador. Sus formas esporádicas afectan a una población de ancianos (fuerte aumento de la incidencia a > 75 años de edad), 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 es, péptidos amiloides pequeños, 4 kDa. Estos son generados por el procesamiento proteolítico de una gran proteína de transmembrana, la proteína precursora de amiloide (APP). La escisión de APP por beta-secretasa (BACE-1) libera el fragmento de APP-beta soluble, mientras que los 99-aminoácidos de longitud C-terminal permanecen anclados a la membrana. Este fragmento C-terminal posteriormente está procesado proteolíticamente por gamma-secretasa (un complejo multi-enzima de la membrana) para generar péptidos amiloides de distinta longitud, predominantemente 40 y 42 aminoácidos de longitud (Hardy J, Selkoe DJ (2002) Science; 297 (5580):353-356).

20 Si, en condiciones patológicas, la generación de estos péptidos se produce a un ritmo mayor, o si su eliminación del cerebro se altera, el aumento de las concentraciones de 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, contactos sinápticos, y 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 cognición, memoria, orientación y la capacidad de realizar las tareas de la vida diaria, esto es, demencia clínicamente manifiesta (Okello A, et al (2009) Neurology; 73 (10):754-760).

30 BACE-1, también conocida como Asp2 o Memapsina 2, es una proteasa aspártica transmembrana altamente expresada en las neuronas. Se localiza con su sustrato de APP en compartimentos endocíticos y Golgi (Willem M, Lammich S, Haass C (2009) Semin.Cell Dev.Biol; 20 (2):175-182). Los estudios de deficiencia genética en ratones han demostrado la ausencia de formación de péptido amiloide, mientras que los animales están sanos y fértiles (Ohno M, et al (2007) Neurobiol.Dis.; 26 (1):134-145).

35 La ablación genética de BACE-1 en ratones que sobreexpresan APP ha demostrado la ausencia de la formación de placa, y el reverso de los déficits cognitivos (Ohno M, et al (2004) Neuron; 41 (1):27-33). Los niveles de BACE-1 están elevados en el cerebro 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 el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

40 La enzima de escisión de la proteína precursora amiloide en el sitio beta 2 (BACE-2) es una proteasa aspártica transmembrana que es altamente expresada en células  $\beta$  pancreáticas y otros tejidos periféricos (Brian D. Bennett, Safura Babu-Khan, Richard Loeloff, Jean-Claude Louis, Eileen Curran; Martin Citron, and Robert Vassar (2000) J. Biol. Chem. 275 (27) 20647-20651). BACE-2 está estrechamente relacionada con BACE-1 o beta secretasa. Sin embargo, a pesar de las similitudes estructurales y de secuencia, la especificidad de sustrato de BACE-1 y BACE-2 parece ser diferentes. Mientras que el péptido A $\beta$  o  $\beta$ -amiloide es el sustrato principal de BACE-1, BACE-2 no genera ya sea en forma de A $\beta$  (Vassar, R., Bennett, B. D., Babu-Khan, S., Kahn, S., Mendiaz, E. A., Denis, P., Teplow, D. B., Ross, S., Amarante, P., Loeloff, R., Luo, Y., Fisher, S., Fuller, J., Edenson, S., Lile, J., Jarosinski, M. A., Biere, A. L., Curran, E., Burgess, T., Louis, J.-C., Collins, F., Treanor, J., Rogers, G., and Citron, M. (1999) Science 286, 735-741).

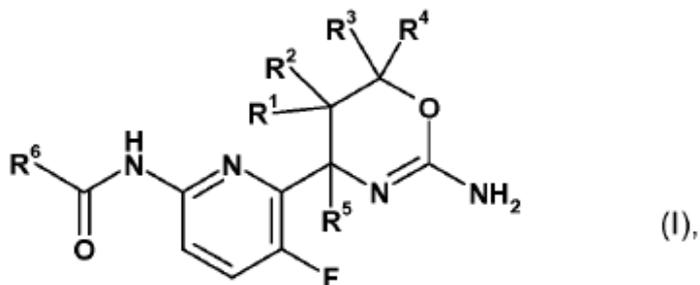
50 Derivados de oxazina que tienen actividad BACE-1 y/o BACE-2 se describen en la bibliografía, por ejemplo, WO 2011/069934 A1. Sin embargo, hay un requisito continuo de diversos inhibidores de BACE estructuralmente adicionales que puede tener propiedades mejoradas en términos de su actividad inhibidora, selectividad, solubilidad,

metabolismo, farmacocinética y/o perfil de seguridad. También puede ser ventajoso identificar compuestos que muestran actividad inhibitoria selectiva de BACE-1 sobre BACE-2 o BACE-2 sobre BACE-1.

Resumen de la invención

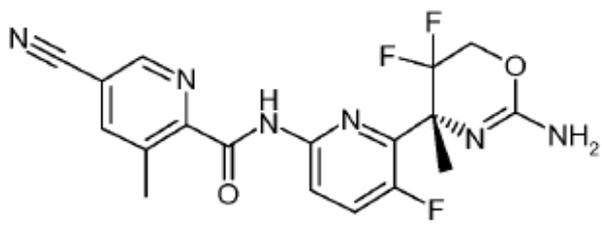
5 Por lo tanto, la presente invención se relaciona con derivados de oxazina novedosos que tienen actividad inhibitoria de BACE, a su preparación, a su uso médico y a los medicamentos que los contienen.

Más particularmente, en un primer aspecto la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

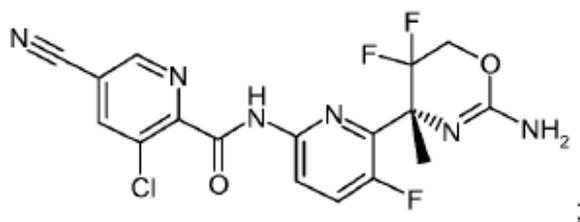


en donde

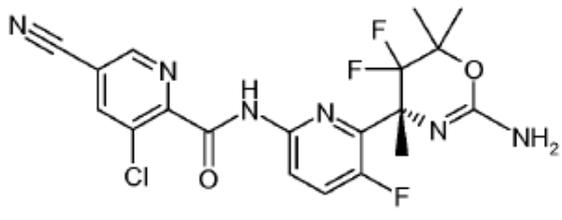
10  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  se definen así para proporcionar un compuesto seleccionado de: [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3] oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico, que tiene la fórmula



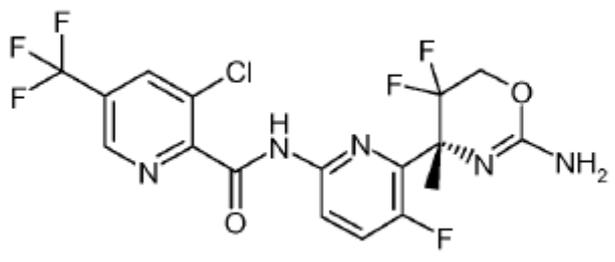
15 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3] oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridina-2-carboxílico, que tiene la fórmula



[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3] oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridina-2-carboxílico, que tiene la fórmula

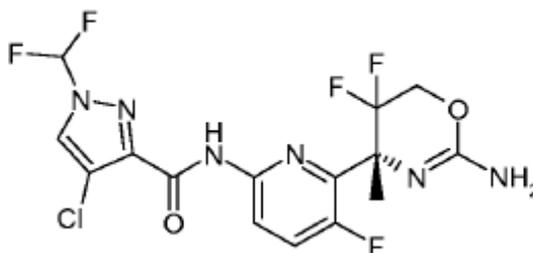


[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico, que tiene la fórmula



5 y

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 4-cloro-1-difluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico, que tiene la fórmula



10 En un segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente farmacéutico activo en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

15 En un cuarto aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve.

En un quinto aspecto de la invención, se proporciona una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda sustancia farmacéutica, para administración simultánea o secuencial.

20 Definiciones

Como se utiliza en este documento, el término "un", "una", "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se han de interpretar para cubrir 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 de ejemplo (por ejemplo, "tal como") provisto en este documento está destinado únicamente para clarificar mejor la invención.

25

5 El término "compuestos de la presente invención" (a menos que se identifique específicamente de otro modo) se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente, las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, y/o hidratos o solvatos de tales compuestos, así como, todos los estereoisómeros (incluyendo diastereómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluyendo deuterio). El término "agentes de la invención" se pretende que tenga el mismo significado como "compuestos de la presente invención".

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 un proceso o actividad biológica.

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

15 Como se utiliza en este documento, el término "prevención" de cualquier enfermedad o trastorno particular se refiere a la administración de un compuesto de la invención a un sujeto antes de cualquiera de los síntomas de que enfermedad o trastorno sean evidentes.

20 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, seres humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un humano.

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

30 El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se relaciona con 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 una enzima o una actividad de la proteína, o mejorar los síntomas, aliviar condiciones, desacelerar o retrasar la progresión de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una realización 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, prevenir y/o mejorar una condición o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por BACE-1 o (ii) asociada con actividad de BACE-1, o (iii) que se caracteriza por la actividad (normal o anormal) de BACE-1; o (2) reducir o inhibir la actividad de BACE-1. En otra realización no limitativa, 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 reducir al menos parcialmente o inhibir la actividad de BACE-1. El significado del término "una cantidad terapéuticamente eficaz" como se ilustra en las realizaciones anteriores de BACE-1 también se aplica en el mismo sentido de cualesquiera otras proteínas/péptidos/enzimas relevantes, tales como BACE-2, o cathepsina D.

35 Como se usa en este documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (esto es, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos.

#### Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos que pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades, condiciones y/o trastornos modulados por la inhibición de BACE.

50 Es posible que los compuestos de la presente invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas están abarcadas dentro del alcance de la invención.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que por lo general no son biológicamente o de otra manera indeseables. Los compuestos de la presente invención pueden ser capaces de formar sales de ácido en virtud de la presencia de grupos amino o grupos similares a los mismos.

5 En una realización, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), como se define en este documento, en forma libre. En incluso otra realización, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), como se define en este documento, en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. En incluso otra realización, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), como se define en este documento, en forma de sal clorhidrato. En incluso otra realización, la invención se relaciona con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos en forma libre. En incluso otra realización, la invención se relaciona con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. En incluso otra realización, la invención se relaciona con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos en forma de sal clorhidrato.

15 Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, cloroteofilina, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos de los que las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

25 Los ácidos orgánicos a partir de los que las sales se pueden derivar 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, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de una unidad estructural ácida, por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar por reacción de las 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. En general, el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo es deseable, cuando sea posible. Las listas de sales adecuadas 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, and Use" de Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

40 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 pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo el agua); Por lo tanto, se pretende que la invención abarque 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 del mismo) con una o más moléculas de solvente. Dichas moléculas de solvente son las utilizadas habitualmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de solvente es agua.

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

55 Los compuestos de la presente invención, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden por sí o por diseño formar polimorfos.

Cualquier fórmula dada en este documento también pretende representar formas no marcadas, así como las formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$  respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define en este documento, por ejemplo, aquellos en los que están presentes los isótopos radiactivos, tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , o aquellos en los que los isótopos no radiactivos, tales como  $^2\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con  $^{14}\text{C}$ ), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo,  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ ), las técnicas de detección o de formación de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución en tejidos de sustratos o fármacos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto  $^{18}\text{F}$  o marcado puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en el arte o por procesos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos utilizando unos apropiados reactivos marcados isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

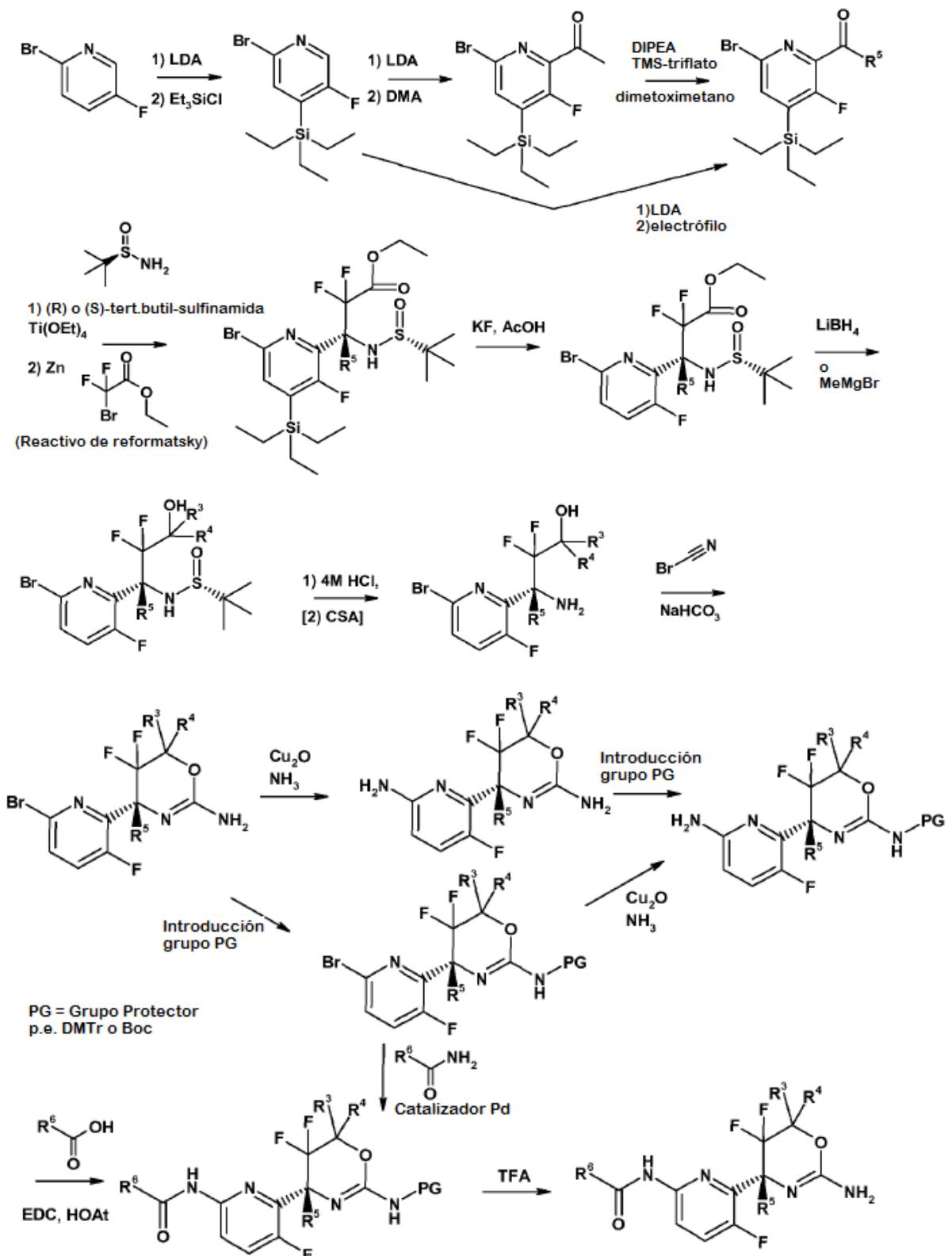
Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular de deuterio (esto es,  $^2\text{H}$  o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media in vivo o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -acetona,  $\text{d}_6$ -DMSO.

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante rutas de síntesis que incluyen procesos análogos a aquellos bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en este documento. Los materiales de partida están generalmente disponibles de fuentes comerciales tales como Sigma-Aldrich o se preparan fácilmente utilizando métodos bien conocidos para los expertos en el arte (por ejemplo, preparados por los métodos descritos generalmente en Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo suplementos (también disponibles a través de la base de datos en línea Beilstein)).

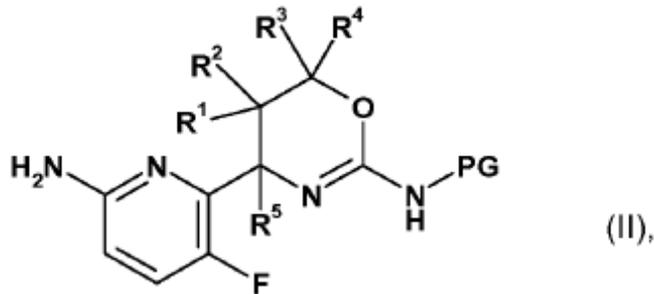
Para fines ilustrativos, el esquema 1 de reacción representado a continuación provee rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención, así como intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de ejemplos a continuación. Los expertos en el arte apreciarán que otras rutas de síntesis se pueden utilizar para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque los materiales de partida y reactivos específicos se representan en los esquemas y se discuten a continuación, otros materiales de partida y reactivos pueden ser fácilmente sustituidos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción.

**Esquema 1**

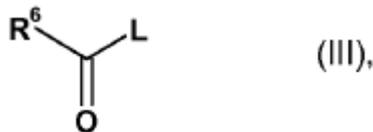


Los procedimientos para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, comprenden

a) la reacción de un compuesto de la fórmula

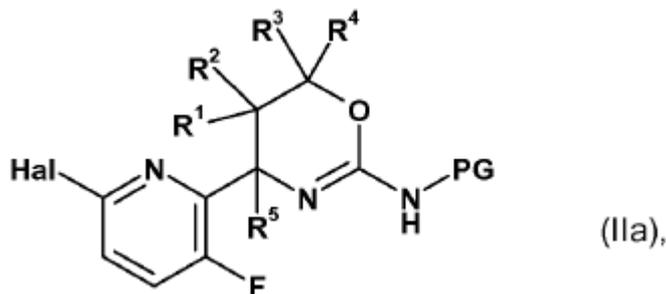


5 en forma libre o en forma de sal, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen para la fórmula I y PG es un grupo protector, por ejemplo, *N-tert*-butoxicarbonilo, con un compuesto de la fórmula

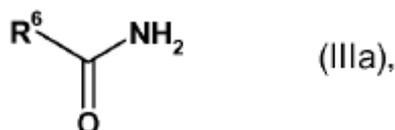


en forma libre o en forma de sal, en la que  $R^6$  es como se define para la fórmula I y L es un grupo saliente, por ejemplo, un grupo hidroxilo,

10 b) la reacción de un compuesto de la fórmula



en forma libre o en forma de sal, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen para la fórmula I, Hal es halógeno, por ejemplo, bromo, y PG es un grupo protector, por ejemplo, *N-tert*-butoxicarbonilo, con un compuesto de la fórmula



15

en forma libre o en forma de sal, en la que  $R^6$  es como se define para la fórmula I,

c) la reducción opcional, oxidación u otra funcionalización del compuesto resultante,

d) la escisión de cualquiera del(los) grupo(s) protector(es) opcionalmente presente(s) y

e) la recuperación del compuesto obtenido de esta manera de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal.

Las reacciones anteriores se pueden realizar de acuerdo con métodos convencionales. Por ejemplo, la reacción descrita en la etapa (a) se puede llevar a cabo en presencia de un agente de acoplamiento apropiado, por ejemplo, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, un agente de activación apropiado, por ejemplo, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato, y opcionalmente, una base apropiada, por ejemplo, diisopropiletilamina, un solvente apropiado, por ejemplo, dimetilformamida, y a una temperatura apropiada, por ejemplo, de 0 a 50 °C, más apropiadamente de 0 a 25 °C.

La reacción descrita en la etapa (b) se puede llevar a cabo:

(i) en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo, tris(dibencilideno-acetona) di paladio, un ligando apropiado, por ejemplo, Xantphos, una base apropiada, por ejemplo, carbonato de cesio, un solvente apropiado, por ejemplo, dioxano, y a una temperatura apropiada, por ejemplo, de 10 a 100 °C, más apropiadamente de 30 a 85 °C;

(ii) en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo, yoduro de cobre, un ligando apropiado, por ejemplo, rac-trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina, una base apropiada, por ejemplo, carbonato de potasio, un solvente apropiado, por ejemplo, dioxano, y a una temperatura apropiada, por ejemplo, la temperatura de reflujo.

Los materiales de partida de las fórmulas II, IIa, III y IIIa son conocidos o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales a partir de compuestos conocidos, se pueden preparar a partir de compuestos conocidos como se describe en los ejemplos, o se pueden preparar utilizando procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos.

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa un "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores, y sus reacciones de escisión se describen por ejemplo, en trabajos de referencia estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, y en H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acid, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982. Una característica de los grupos protectores es que se pueden eliminar fácilmente (esto es, sin la aparición de reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo, mediante solvólisis, reducción, fotólisis o alternativamente bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, por escisión enzimática).

Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal se pueden preparar de una manera conocida por los expertos en el arte. Por ejemplo, las sales de adición de ácido de compuestos de la presente invención se obtienen de manera usual, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico apropiado.

Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con métodos conocidos para los expertos en el arte. Las sales de adición de ácido se pueden transformar, por ejemplo, por tratamiento con un agente básico apropiado.

Los compuestos de la fórmula (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en lo sucesivo denominados frecuentemente como "agentes de la invención", muestran propiedades farmacológicas valiosas, cuando se prueban in vitro, y, por lo tanto, pueden ser útiles en medicamentos, en terapia o para su uso como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos herramienta.

Por ejemplo, los agentes de la invención son inhibidores de BACE-1 y BACE-2 y se pueden utilizar para el tratamiento o prevención de una condición, enfermedad o trastorno que implica el procesamiento por tales enzimas, en particular la generación de beta-amiloide y la agregación posterior en oligómeros y fibrillas.

Las propiedades de inhibición de un agente de la invención hacia proteasas pueden ser evaluadas en los ensayos como se describe más adelante.

Ensayo 1: Inhibición de BACE-1 humana

BACE-1 recombinante (dominio extracelular, expresado en baculovirus y purificado utilizando métodos estándar) en concentraciones de 0.1 a 1 nM se incubaba con el compuesto de ensayo a diversas concentraciones, durante 1 hora a temperatura ambiente en 100 mM de solución reguladora de acetato, pH 4.5, que contiene 0.1% de CHAPS. La

5 actividad se midió utilizando una concentración final de 3  $\mu\text{M}$  del sustrato de apagado de fluorescencia Q-C(HSO<sub>3</sub>)-Ile-Asp-Leu-Ala-Val-Leu-Asp-HN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Mca, donde Q = ácido 2-nitro- 5-amino benzoico y Mca = ácido 7-metoxi-4-coumarinil acético. El recambio catalítico se monitorizó en un lector de placas de fluorescencia Spectramax Gemini (Molecular Devices) en microplacas de 96 pozos negros utilizando la longitud de onda de excitación/emisión de 325 nm y 400 nm, respectivamente. El aumento de fluorescencia fue seguido por 15 min, en intervalos de 1 minuto. Las pendientes de fluorescencia/tiempo se calcularon a partir de pozos duplicados y de los pozos sin inhibidor y los valores de IC<sub>50</sub> se calcularon mediante un modelo de 4 parámetros logísticos.

Ensayo 2: Inhibición de BACE-2 humana

10 BACE-2 recombinante (dominio extracelular, expresado en baculovirus y purificado utilizando métodos estándar) en concentraciones de 0.1 a 1 nM se incubó con el compuesto de ensayo a diversas concentraciones, durante 1 hora a temperatura ambiente en 100 mM de solución reguladora de acetato, pH 4.5, que contiene 0.1% de CHAPS. La actividad se midió utilizando una concentración final de 3  $\mu\text{M}$  del sustrato de apagado de fluorescencia Q-C(HSO<sub>3</sub>)-Ile-Asp-Leu-Ala-Val-Leu-Asp-HN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Mca, donde Q = ácido 2-nitro- 5-amino benzoico y Mca = ácido 7-metoxi-4-coumarinil acético. El recambio catalítico se monitorizó en un lector de placas de fluorescencia Spectramax Gemini (Molecular Devices) en microplacas de 96 pozos negros utilizando la longitud de onda de excitación/emisión de 325 nm y 400 nm, respectivamente. El aumento de la fluorescencia fue seguido por 15 min, en intervalos de 1 minuto. Las pendientes de fluorescencia/tiempo se calcularon a partir de pozos duplicados y de los pozos sin inhibidor y los valores de IC<sub>50</sub> se calcularon mediante un modelo de 4 parámetros logísticos.

Ensayo 3: Inhibición de la catepsina D humana

20 La catepsina D recombinante (expresada como procatepsina D en baculovirus, purificada utilizando métodos estándar y activada mediante la 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. Se adiciona sustrato peptídico sintético Mca-Gly-Lys-Pro-Ile-Leu-Phe-Phe-Arg-Leu-Lys(DNP)-D-Arg-NH<sub>2</sub> a una concentración final de 1 a 5  $\mu\text{M}$ , y el aumento de fluorescencia se registra a una excitación de 325 nm y emisión a 400 nm en un espectrofluorímetro de microplacas, 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

30 Las células de ovario de hámster chino se transfectan con el gen humano de 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. Se adiciona el compuesto de ensayo a las células a diversas concentraciones, y las células se cultivan durante 24 horas en presencia del compuesto de ensayo. Los sobrenadantes se recogieron, y la concentración de péptido amiloide 1-40 se determina utilizando las técnicas de inmunoensayo del estado del arte, por ejemplo, ELISA sándwich, inmunoensayo de fluorescencia resuelto en el tiempo homogéneo (HTRF), o inmunoensayo 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 de compuesto de ensayo.

40 Los compuestos de los Ejemplos mostraron los valores de IC<sub>50</sub> presentados a continuación, en la Tabla 1 cuando se probó en ensayos 1, 2 y 4. NT = No probado

Tabla 1

Ejemplo No.	Ensayo 1 de BACE-1 IC <sub>50</sub> [ $\mu\text{M}$ ]	Ensayo 2 de BACE-2 IC <sub>50</sub> [ $\mu\text{M}$ ]	Ensayo 4 liberación amiloide- $\beta$ 1-40 IC <sub>50</sub> [ $\mu\text{M}$ ]
1	0.012	0.066	0.007
2	0.012	0.071	0.008
3	0.029	0.14	0.007
7	0.035	0.29	0.027
30	0.019	0.007	0.013

## Ensayo 5: Actividad inhibitora in vivo de los compuestos ejemplo

5 Ratas machos Sprague-Dawley, 220-280 g de peso, (Charles River, Francia) se dosificaron mediante sonda oral con vehículo solo (0.1% de Tween 80, 0.5% de metilcelulosa en agua) o con el compuesto suspendido en el vehículo en una dosis de 10 micromoles del compuesto por kilogramo de peso corporal, 4 horas antes del sacrificio. El intervalo de tiempo de 4 horas fue seleccionado con el fin de comparar la actividad de los compuestos que tienen suficientes propiedades farmacocinéticas y de biodistribución para reducir el Abeta total del cerebro plazo dentro de aproximadamente tres vidas medias del péptido Abeta40 del cerebro de rata.

10 Inmediatamente antes del sacrificio, las ratas anestesiadas (inhalaación espontánea, 2 - 5% de isoflurano y aire) se fijaron en un aparato estereotáxico en una plataforma elevada, con anestesia mantenida a través de un cono de la nariz. El ángulo de la cabeza se inclinó hacia abajo, perpendicular al cuerpo, y una aguja hipodérmica rebajada a través de la piel detrás de la cresta occipital, en la Cisterna magna. Se extrajo el líquido cefalorraquídeo (CSF) (~ 50-100  $\mu$ l), se dispensó en tubos (tubos Eppendorf protein Lo-bind para el análisis de Abeta40, tubos Eppendorf normales para el análisis de compuestos), se congelaron en hielo seco y se almacenaron a -80 °C hasta su análisis.

15 A continuación, las ratas se decapitaron inmediatamente bajo la anestesia, se recolectó sangre del tronco para el análisis de niveles de compuesto y el cerebro se recuperó. Una mitad del cerebro anterior se disecó mediante la eliminación del cerebelo y bulbos olfatorios, se congeló en tres piezas en una placa de metal pre-enfriado en CO<sub>2</sub> congelado y se almacenaron en tubos a - 80 °C hasta el análisis de Abeta40. Para la otra mitad del cerebro, bulbos olfatorios se desecharon y un corte sagital tomado de la cara medial, con un peso de ~ 200-400 mg, se colocó en

20 tubos de vidrio de HPLC y se congelaron en hielo seco hasta su análisis para los niveles de compuestos.

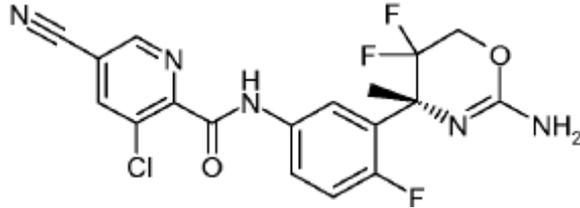
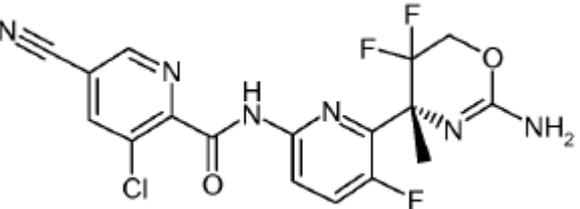
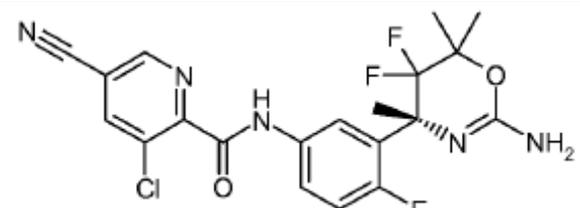
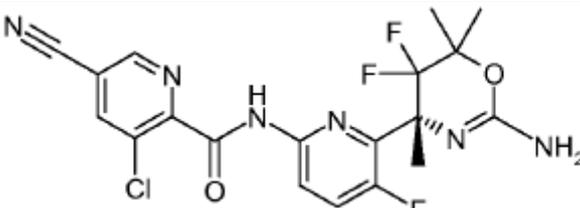
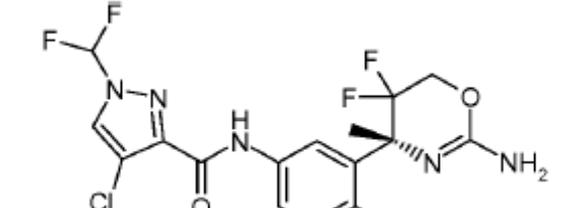
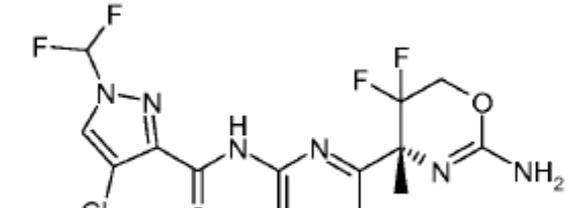
Los niveles de Abeta40 soluble en el cerebro de rata y CSF se cuantificaron utilizando un Ultrasensible Abeta40 MULTI-ARRAY (4G8) humano/roedor de 96 pozos Meso Scale Discovery (MSD) (#K110FTE-3, Meso Scale Discovery, Gaithersburg, USA). Se prepararon los homogeneizados de la muestra de cerebro anterior por sonicación en 9 volúmenes (p/v) de TBA enfriado con hielo. Se adicionaron cincuenta  $\mu$ L de 2% de TX-100 en TBS-completo a

25 alícuotas de 50  $\mu$ L del homogeneizado para llegar a una concentración final de 1% de TX-100 en una dilución 1:20. Las muestras se incubaron en hielo, durante 15 min interrumpidos con 3 etapas de vórtice cortas, a continuación, se centrifugaron (100 000 x g, 4 °C, 15 min), y se recolectaron 50  $\mu$ L de sobrenadante. Este se diluyó adicionalmente 1:5 con solución del Bloqueador A al 3% del kit de MSD a una dilución final de 1: 100 y se aplicó a la placa MSD. Se excluyeron las muestras de CSF que contienen sangre. Todas las demás muestras de CSF se diluyeron con 1% de solución del Bloqueador A (a partir del kit del fabricante) para llegar a una dilución 1:20 de CSF. Las curvas de calibración se prepararon en 1% de solución del Bloqueador A enriquecida con péptido sintético Abeta1-40. Las muestras y los estándares de calibración se aplicaron por duplicado en un volumen de 25  $\mu$ L por pozo. Las concentraciones de Abeta40 de las muestras se estimaron a partir de la curva estándar utilizando SOFTmax PRO 4.0.

35 Los compuestos de los ejemplos 2, 3, 7 y 30 de la presente invención y los de los ejemplos 22, 39 y 71 de WO 2011/069934 A1 mostraron los efectos presentados en la Tabla 2 a continuación en descenso de Abeta en cerebro de rata y CSF cuando se probaron en el ensayo 5. (ns = no significativo estadísticamente (t de Student))

Tabla 2

Ejemplo No.	Estructura	Descenso de Abeta en el cerebro anterior de rata	Descenso de Abeta en CSF de rata
7 Presente Invención		-63.6%	-67.9%

Ejemplo No.	Estructura	Descenso de Abeta en el cerebro anterior de rata	Descenso de Abeta en CSF de rata
<b>39</b> WO 2011/069934 A1		-1.4% (n.s.)	-8.2% (n.s.)
<b>2</b> Presente Invención		-67.1%	-70.7%
<b>22</b> WO 2011/069934 A1		-7.8% (n.s.)	-17.9%
<b>3</b> Presente Invención		-20.0%	-35.3%
<b>71</b> WO 2011/069934 A1		5.6% (n.s.)	-30.4%
<b>30</b> Presente Invención		-46.6%	-55.2%

5 Las muestras de sangre, CSF y cerebro también fueron analizadas para los niveles de compuestos mediante métodos de cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS). Las muestras de cerebro se mezclaron con 2 volúmenes de solución reguladora de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  y se homogeneizaron utilizando un dispositivo Covaris®. Ya sea 30 o 50  $\mu\text{L}$  de sangre, CSF o tejido homogeneizado se enriquecen con un estándar interno estructuralmente relacionado y, posteriormente, se mezcla con al menos un volumen de acetonitrilo de 4 veces en exceso (precipitación de proteínas). El sobrenadante ya sea directamente, o después de la dilución con agua, se inyectó en el sistema LC /MS/MS para análisis.

10 Debido a sus propiedades de inhibición hacia las proteasas, y BACE-1, en particular, los agentes de la invención pueden ser útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de una variedad de estados psiquiátricos debilitantes, psicóticos, neurológicos o vasculares, por ejemplo, de una condición, enfermedad o trastorno del sistema vascular o del sistema nervioso, en el que la generación o la agregación de beta-amiloide juega un papel.

15 La dosis 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 están indicados para ser obtenidos en una dosificación diaria de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50, mg/kg de peso corporal del animal. En 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.

20 Un agente de la invención se puede administrar por cualquier vía 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.

25 En un aspecto adicional, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención como un 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 citocromo P450, agentes de prevención de la degradación de los ingredientes farmacéuticos activos por el citocromo P450, los agentes que mejoran y potencian la farmacocinética de ingredientes farmacéuticos activos, los agentes que mejoran y potencian la biodisponibilidad de principios activos farmacéuticos, etc., 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 1000, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 500, mg de un agente de la invención.

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

40 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, sílica, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también

45 c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio 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.

50 Los comprimidos pueden ser recubiertos con película o con recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en el arte.

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.

5 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes que contienen baja humedad o anhídros o condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que su naturaleza anhidra se mantenga. De acuerdo con lo anterior, las composiciones anhidras se envasan utilizando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidos en los kits de formulación apropiados. Los ejemplos de envases apropiados incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), paquetes de blíster y paquetes de tiras.

10 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 "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, soluciones reguladoras de pH, o soluciones reguladoras de sal, etc.

15 De acuerdo con lo anterior, en un aspecto adicional, la invención se relaciona con un agente de la invención para uso como un medicamento, por ejemplo, para el tratamiento o prevención de una condición, enfermedad o trastorno neurológico o vascular, en el que la generación o agregación de beta amiloide juega un papel. En una realización, la invención se relaciona con un agente de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la actividad de BACE-1 o BACE-2. En otra realización, la invención se relaciona con un agente de la invención para uso en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve.

20 Un agente de la invención se puede administrar como único ingrediente farmacéutico activo o como una combinación con al menos otro ingrediente farmacéutico activo eficaz, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de una condición, enfermedad o trastorno neurológico o vascular, en el que la generación o la agregación de beta-amiloide juega un papel. Dicha combinación farmacéutica puede estar en la forma de una forma de dosificación unitaria, cuya forma de dosificación unitaria comprende una cantidad predeterminada de cada uno de los al menos dos componentes activos en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, la combinación farmacéutica puede estar en la forma de un paquete que comprende los al menos dos componentes 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 relaciona con tales combinaciones farmacéuticas.

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

30 En una realización, la invención provee un producto que comprende 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 realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por actividad de BACE-1 o BACE-2, tales como la enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve.

35 En una realización, 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 portador farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

40 En una realización, 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 realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida o paquete de aluminio dividido. Un ejemplo, de dicho kit es un envase blíster, como por lo general usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares. El kit de la invención puede ser utilizado para la administración de 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 por lo general instrucciones para la administración.

45 En las terapias de combinación de la invención, el agente de la invención y el otro agente terapéutico puede ser fabricado y/o formulado por los mismos o diferentes fabricantes. Por otra parte, el compuesto de la invención y el otro terapéutico se puede reunir 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 los mismos médicos (o bajo la dirección del médico) poco antes de la administración; (iii) en el propio paciente, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico. De acuerdo con lo anterior, la invención provee un agente de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad BACE-1 o BACE-2, tales como la enfermedad de Alzheimer, en donde el medicamento se prepara para la administración con otro agente terapéutico.
- 5 En una realización, la invención se relaciona con un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otro agente terapéutico en donde el otro agente terapéutico se selecciona de:
- 10 (a) inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como donepezil (Aricept <sup>TM</sup>), rivastigmina (Exelon <sup>TM</sup>) y galantamina (Raza-dyne <sup>TM</sup>);
- (b) antagonistas del glutamato, tales como memantina (Namenda <sup>TM</sup>);
- (c) los medicamentos antidepresivos para bajo estado de ánimo e irritabilidad, tales como 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>);
- 15 (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) medicamentos antipsicóticos para alucinaciones, delirios, agresividad, agitación, hostilidad y falta de cooperación, tales como 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>);
- 20 (f) estabilizantes del estado de ánimo, tales como carbamazepina (Tegretol <sup>TM</sup>) y divalproex (Depakote <sup>TM</sup>);
- (g) agonistas nicotínico alfa-7;
- (h) antagonistas de mGluR5;
- (i) agonistas de H3; y
- (j) vacunas de terapia amiloide.
- 25 Por lo tanto, en una realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende;
- i) un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- ii) al menos un compuesto seleccionado de
- a) inhibidores de la acetilcolinesterasa,
- b) antagonistas de glutamato,
- 30 c) medicamentos antidepresivos,
- d) ansiolíticos,
- e) medicamentos antipsicóticos,
- (f) estabilizantes del ánimo,
- (g) agonistas nicotínico alfa-7,
- 35 (h) antagonistas de mGluR5,
- (i) agonistas H3,
- (j) vacunas de terapia amiloide, y
- ii) uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

La estructura de los agentes terapéuticos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patentes Internacionales (por ejemplo, IMS World Publications).

### Ejemplos

#### 5 Métodos de RMN

Los espectros de protones se registraron en un espectrómetro Bruker 400 MHz UltraShield a menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos se indican en ppm con respecto al metanol ( $\delta$  3.31), dimetilsulfóxido ( $\delta$  2.50), o cloroformo ( $\delta$  7.29). Una pequeña cantidad de la muestra seca (1-5 mg) se disuelve en un solvente deuterado apropiado (0.7 mL). El ajuste de la homogeneidad es automatizado y los espectros obtenidos de conformidad con el procedimiento normal.

10

Condiciones generales de cromatografía

Método UPLC H1 ( $R_{tH1}$ ):

Dimensiones de columna HPLC: 2.1 x 50 mm

Tipo de columna HPLC: Acquity UPLC HSS T3, 1.8  $\mu$ m

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

Gradiente HPLC: 2 - 98 % de B en 1.4 min, 98% de B 0.75 min, flujo = 1.2 ml/min

Temperatura de columna HPLC: 50 °C

Método UPLC H2 ( $R_{tH2}$ ):

Dimensiones de columna HPLC: 2.1 x 50 mm

Tipo de columna HPLC: Acquity UPLC HSS T3, 1.8  $\mu$ m

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

Gradiente HPLC: 5 - 98 % de B en 1.4 min, 98% de B 0.4 min, flujo = 1.0 ml/min

Temperatura de columna HPLC: 60 °C

15

Método LCMS H3 ( $R_{tH3}$ ):

Dimensiones de columna HPLC: 4.0 x 20 mm

Tipo de columna HPLC: Mercury MS Synergi, 2  $\mu$ m

Eluyente columna HPLC: A) agua + 0.1 Vol.-% de ácido fórmico, B) ACN

Gradiente HPLC: 0.5 min 70% B, 70-100% de B en 1 min, 0.9 min 100% B, flujo = 2.0 ml/min

Temperatura de columna HPLC: 30 °C

Método LCMS H4 ( $R_{tH4}$ ):

## ES 2 565 229 T3

Dimensiones de columna HPLC: 2.1 x 30 mm  
Tipo de columna HPLC: Ascentis Express C18, 2.8 µm  
Eluyente columna HPLC: A) agua + 0.05 Vol.-% de ácido fórmico + acetato de amonio 3.75 mM  
B) ACN + 0.04 Vol.-% de ácido fórmico  
Gradiente HPLC: 2 - 98 % de B en 1.4 min, 0.75 min 98% B, flujo = 1.2 ml/min  
Temperatura de columna HPLC: 50 °C

### Método HPLC H5 (R<sub>tH5</sub>):

Dimensiones de columna HPLC: 3.0 x 30 mm  
Tipo de columna HPLC: Zorbax SB-C18, 1.8 µm  
Eluyente columna HPLC: A) agua + 0.05 Vol.-% de TFA; B) ACN + 0.05 Vol.-% de TFA  
Gradiente HPLC: 0-100 % de B en 3.25 min, 0.75 min 100% B, flujo = 0.7 ml/min  
Temperatura de columna HPLC: 35 °C

### Método UPLC H6 (R<sub>tH6</sub>):

Dimensiones de columna HPLC: 2.1 x 50 mm  
Tipo de columna HPLC: Acquity UPLC HSS T3, 1.8 µm  
Eluyente columna HPLC: A) agua + 0.1 Vol.-% de TFA; B) ACN + 0.1 Vol.-% de TFA  
Gradiente HPLC: 10-95 % de B en 1.5 min, flujo = 1.0 ml/min

5

### Método HPLC H7 (R<sub>tH7</sub>):

Dimensiones de columna HPLC: 3.0 x 30 mm  
Tipo de columna HPLC: Zorbax SB-C18, 1.8 µm  
Eluyente columna HPLC: A) agua + 0.05 Vol.-% de TFA; B) ACN + 0.05 Vol.-% de TFA  
Gradiente HPLC: 30-100 % de B en 3.25 min, 0.75 min 100% B, flujo = 0.7 ml/min  
Temperatura de columna HPLC: 35 °C

### Método HPLC H8 (R<sub>tH8</sub>):

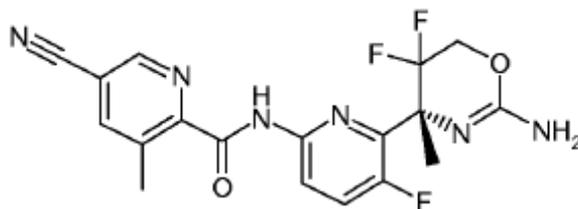
Dimensiones de columna HPLC: 3.0 x 30 mm  
Tipo de columna HPLC: Zorbax SB-C18, 1.8 µm  
Eluyente columna HPLC: A) agua + 0.05 Vol.-% de TFA; B) ACN + 0.05 Vol.-% de TFA  
Gradiente HPLC: 10-100 % de B en 3.25 min, 0.75 min 100% B, flujo = 0.7 ml/min

Temperatura de columna HPLC: 35 °C

Abreviaturas

	ACN	acetonitrilo
	AcOH	ácido acético
5	aq.	acuoso
	Boc <sub>2</sub> O	dicarbonato de tert-butilo
	BuLi	butil litio
	CSA	ácido canforsulfónico
	DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
10	dba	dibencilidenacetona
	DCM	diclorometano
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIPEA	diisopropiletilamina
15	DMA	dimetilacetamida
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DMTr	4,4'-dimetoxitritilo
	DPPF	1,1'-bis-difenilfosfina-ferroceno
20	EDC	1- (3-dimetilaminopropil) -3-etilcarbodiimida
	Et <sub>3</sub> N	triethylamina
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	h	hora (s)
25	hex	hexano
	HOAt	1-hidroxi-7-aza-benzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	LCMS	cromatografía líquida con espectrometría de masas
	LDA	diisopropilamida de litio
30	mCPBA	ácido 3-cloroperbenzoico
	MeOH	metanol

	min	minuto(s)
	MS	espectrometría de masas
	NEt <sub>3</sub>	trietilamina
	RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
5	R <sub>f</sub>	factor de retención (TLC)
	RP	fase inversa
	R <sub>t</sub>	tiempo de retención
	rt	temperatura ambiente
	sat.	saturado
10	TBME	tert-butil-metil-éter
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía en capa fina
	Xantphos	4.5-bis (difenilfosfino) -9,9-dimetilxanteno
15	<b>Ejemplo 1: [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3] oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-Ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico</b>	



a) 2-Bromo-5-fluoro-4-trietilsilanilpiridina

20 A una solución de diisopropilamina (25.3 g, 250 mmol) en THF (400 mL) se le adicionó n-BuLi (100 mL, 2.5 mol/L en hexanos) por debajo de -50 °C. Una solución de 2-bromo-5-fluoropiridina (41.9 g, 238 mmol) en THF (60 mL) se adicionó a la solución de LDA a -78 °C de una manera gota a gota por debajo de -63 °C. Después de 60 minutos a -78 °C se adicionó trietilclorosilano (44 mL, 262 mmol) de una manera rápida manteniendo la temperatura por debajo de -50 °C. El baño de enfriamiento se retiró y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara -20 °C. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de HCl aq. 1M (250 mL) y NH<sub>4</sub>Cl aq. (10%). Se adicionó tert.-butil metil éter y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó para dar un líquido de color amarillo. La destilación (bp. 99-101°C, 0.5 mmHg). proporcionó el compuesto base como un líquido de color ligeramente amarillo: 66.26 g (96 % de rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.17 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 1.01-0.97 (m, 9H), 0.92-0.87 (m, 6H).

b) 1-(6-Bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-etanona

30 A una solución de diisopropilamina (25.4 g, 251 mmol) en THF (500 mL) se le adicionó n-BuLi (100 mL, 2.5 mol/L en hexanos) por debajo de -50 °C. Una solución de 2-bromo-5-fluoro-4-trietilsilanil-piridina (56.04g, 193 mmol) en THF (60 mL) se adicionó a la solución de LDA a -78 °C de una manera gota a gota por debajo de -65 °C. Después de 70 minutos a -78 °C, se adicionó gota a gota de una manera rápida DMA (23.51 mL, 251 mmol) a la solución de color rojo oscuro, manteniendo la temperatura por debajo de -57 °C. Después de 15 minutos el baño de enfriamiento se retiró y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara -40 °C. La mezcla de reacción fría se vertió en una mezcla de HCl aq. 2M (250 mL/agua (200 mL)/salmuera (100 mL). Se adicionó tert.-butil metil éter y las capas se separaron. La

35

fase orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó para dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto (64.76 g) se sometió a cromatografía sobre sílica gel (hexano/TBME) para dar el compuesto base como un líquido de color amarillo: 58.3 g (91 % de rendimiento).

TLC (hexano/TBME 99:1):  $R_f = 0.25$ ;

5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.55 (d, 1 H), 2.67 (3, 3H), 0.98-0.93 (m, 9H), 0.91-0.85 (m, 6H).

c) [1-(6-Bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico

10 Una mezcla de tetraetóxido de titan (4.26 g, 18.69 mmol), (R)-tert.-butilsulfínico (1.246 g, 10.28 mmol) y 1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-etanona (3.45 g, 9.34 mmol, 90 % de pureza) en THF (25 mL) se sometió a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 6 horas. La mezcla de reacción fría se vertió sobre salmuera enfriada con hielo (200 mL) con agitación suave. El precipitado se filtró a través de un lecho de hyflo y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó. El aceite en bruto de color amarillo (4.55 g) se sometió a cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano/acetato de etilo 94:6) para dar el compuesto base como un aceite de color amarillo. 3.35 g (82 % de rendimiento).

15 TLC (ciclohexano/acetato de etilo 5:1):  $R_f = 0.50$ ;

HPLC:  $R_{tH1} = 1.56$  min; ESIMS: 435, 437 [(M+H)<sup>+</sup>, 1Br];

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.48 (d, 1 H), 2.28 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.01-0.98 (m, 9H), 0.92-0.89 (m, 6H).

d) Éster etílico del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfínico)-butírico

20 A una suspensión de zinc (466 mg, 7.12 mmol) y cloruro de cobre (I) (34 mg, 0.344 mmol) en THF seco (20 mL) se adicionaron 3 gotas de trimetilclorosilano en atmósfera de nitrógeno para activar el zinc. Después de 10 minutos, se adicionó lentamente con jeringa etil 2-bromo-2,2-difluoroacetato (1.398 g, 6.89 mmol) durante un periodo de 10 minutos a 25 °C (ligera exotérmica). La mezcla de reacción se mantuvo en un baño de ultrasonido, durante 45 minutos. Esta suspensión fina de color blanco se adicionó gota a gota a una solución de [1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (1g, 2.296 mmol) en THF seco (10 mL) a rt en atmósfera inerte. Después de 4 h a rt la mezcla de reacción se adicionó a una solución de cloruro de amonio aq. fría (5 %) y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico aq. (5% de solución), agua, solución sat. de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. El aceite de color marrón en bruto (1.5 g) se sometió a cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano/acetato de etilo 83:17) para dar el compuesto base como un aceite de color amarillo claro. 984 mg (77% de rendimiento).

30 TLC (ciclohexano/acetato de etilo 2:1):  $R_f = 0.46$ ;

HPLC:  $R_{tH1} = 1.54$  min; ESIMS: 559, 561 [(M+H)<sup>+</sup>, 1 Br];

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40 (d, 1 H), 5.48 (s, NH), 4.38 (q, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.00-0.96 (m, 9H), 0.90-0.86 (m, 6H).

35 *Diastereoisómero menor*  $R_f = 0.64$  (ciclohexano:acetato de etilo 2:1).

e) Éster etílico del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfínico)-butírico

40 KF recién molido (195 mg, 3.36 mmol) se adicionó a una solución de éster etílico del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfínico)-butírico (940 mg, 1.68 mmol) y ácido acético (0.192 mL, 3.36 mmol) en THF (7 mL). Se adicionó DMF (7 mL) y la suspensión se agitó a rt. Después de 2 h la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución sat. de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó. El producto en bruto (733 mg) se sometió a cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano/acetato de etilo 7:3) para dar el compuesto base como un aceite de color ligeramente amarillo. 664 mg (88% de rendimiento).

45 TLC (ciclohexano/acetato de etilo 1:1):  $R_f = 0.38$ ;

HPLC:  $R_{tH1} = 1.08$  min; ESIMS: 445, 447 [(M+H)<sup>+</sup>, 1Br];

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51-7.46 (dd, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 5.38 (br. s, 1H, NH), 4.37 (q, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.26 (s, 9H).

f) [(R)-1-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-metilpropil] amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico

- 5 A una solución de éster etílico del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfínilamino)-butírico (513 mg, 1.15 mmol) en THF (11.5 mL) se le adicionó borohidruro de litio (52.8 mg, 2.30 mmol). La reacción ligeramente exotérmica se agitó, durante 2.5 h a temperatura ambiente. Se adicionó hielo triturado y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó; 465 mg (rendimiento cuantitativo) de resina de color ligeramente amarillo que se utilizó sin purificación en la siguiente etapa.

TLC (tolueno/acetato de etilo 7:3): R<sub>f</sub> = 0.16;

HPLC: Rt<sub>H1</sub> = 0.93 min; ESIMS: 403, 405 [(M+H)<sup>+</sup>, 1Br];

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52 (dd, 1 H), 7.38 (dd, 1 H), 5.84(s ancho, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 4.02 (m, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 2.05 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

- 15 g) (R)-3-Amino-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-butan-1-ol

A una solución de [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-metil-propil]amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (1.33 g, 3.30 mmol) en dioxano (26.6 mL) se le adicionó HCl/dioxano 4N (3.3 mL, 13.19 mmol). La mezcla de reacción se agitó, durante 21 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y al residuo se le adicionó acetato de etilo y hielo triturado. La fase orgánica se extrajo con agua y se hizo alcalina con carbonato de potasio sólido. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó. Sólido incoloro 930 mg (94% de rendimiento).

TLC (tolueno/acetato de etilo 7:3): R<sub>f</sub> = 0.25;

HPLC: Rt<sub>H1</sub> = 0.44 min; ESIMS: 299, 301 [(M+H)<sup>+</sup>, 1 Br];

- 25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 7.73 (m, 2H, Ar), 7.29 (ancho s, 1H), 6.69 (ancho s, 1H), 5.30 (t, 1 H), 3.79 (m, 2H), 1.57 (d, 3H).

h) (R)-4-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazina-2-ilamina

Una solución de (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-butan-1-ol (150 mg, 0.49 mmol) y bromocianuro (106 mg, 1 mmol) en etanol (5 mL) se calentó, durante 19 h a 85 °C en un vial de microondas tapado. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con amoníaco aq., agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó. El producto en bruto (136 mg) se sometió a cromatografía sobre sílica (tolueno/acetato de etilo 1:1) para proporcionar material de partida (27 mg) recuperado y el compuesto base: 64 mg (40% de rendimiento).

TLC (tolueno/acetato de etilo 1:1): R<sub>f</sub> = 0.17;

HPLC: Rt<sub>H1</sub> = 0.56 min; ESIMS: 324, 326 [(M+H)<sup>+</sup>, 1Br];

- 35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 7.69 (m, 2H), 5.82 (ancho s, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 1.63 (s, 3H).

i) Tert-butil éster del ácido [(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazina-2-il]-carbámico

Una solución de (R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazina-2-ilamina (60 mg, 0.185 mmol), Boc-anhídrido (42.3 mg, 0.194 mmol) y base de Hünig (64.7 µL, 0.37 mmol) en diclorometano (1.9 mL) se agitó a rt, durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó. 76 mg (85 % de rendimiento).

TLC (tolueno/acetato de etilo 7:3): R<sub>f</sub> = 0.38;

HPLC: Rt<sub>H1</sub> = 1.08 min; ESIMS: 424, 426 [(M+H)<sup>+</sup>, 1Br];

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.58-7.30 (m, 2H, Ar), 4.40-4.30 (m, 2H), 1.90 (ancho s, 3H), 1.52 (s, 9H).

j) Tert-butil éster del ácido ((R)-4-{6-[(5-ciano-3-metil-piridina-2-carbonil)-amino]-3-fluoro-piridin-2-il}-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-carbámico

5 Una mezcla desgasificada de tert-butil éster del ácido [(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazina-2-il]-carbámico (70 mg, 0.145 mmol), amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico (25.7 mg, 0.160 mmol), Xantphos (30.2 mg, 0.052 mmol), carbonato de cesio (67.6 mg, 0.203 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (16.45 mg, 0.017 mmol) se calentó en atmósfera de argón en dioxano (2.9 mL) a 60 °C, durante 5 horas. La mezcla de reacción (suspensión gris-marrón) se diluyó con acetato de etilo y solución aq. de bicarbonato y luego se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó. 166 mg sólido de color marrón. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre sílica gel (tolueno/acetato de etilo 7:3) para dar el compuesto base como un sólido de color blanco. 28 mg (38 % de rendimiento).

TLC (tolueno/acetato de etilo 7:3): R<sub>f</sub> = 0.25;

HPLC: Rt<sub>H1</sub> = 1.18 min; ESIMS: 505 [(M+H)<sup>+</sup>];

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.7 (ancho s, 1H), 10.49 (ancho s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.49 (ancho d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.6 (ancho t, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.92 (ancho s, 3H), 1.55 (s, 9H).

k) [6-((R)-2-Amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico

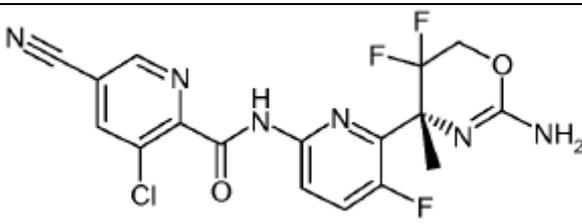
20 Una solución del tert-butil éster del ácido ((R)-4-{6-[(5-ciano-3-metil-piridina-2-carbonil)-amino]-3-fluoro-piridin-2-il}-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-carbámico (26 mg, 0.052 mmol) y TFA (200 µL, 2.6 mmol) en diclorometano (1.3 mL) se agitó a rt, durante 5 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se diluyó con amoníaco aq. y acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó. 24 mg del sólido ligeramente amarillo. La titulación con ciclohexano proporcionó el compuesto base como un sólido de color ligeramente amarillo. 17 mg (80 % de rendimiento).

HPLC: Rt<sub>H1</sub> = 0.72 min; ESIMS: 405 [(M+H)<sup>+</sup>];

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 10.71 (ancho s, 1H, NH), 9.01 (ancho s, 1H), 8.43 (ancho s, 1H), 8.19 (ancho d, 1H), 7.76 (t, 1H), 5.77 (ancho s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.32 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.67 (ancho s, 3H).

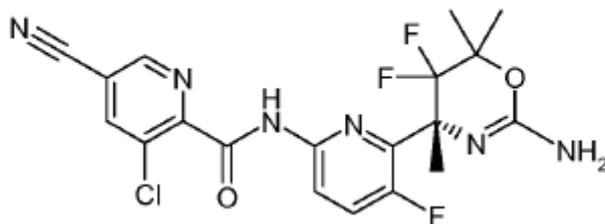
**Ejemplo 2: El compuesto enumerado en la Tabla 1 se preparó por un procedimiento análogo al usado en el Ejemplo 1.**

Tabla 2

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; CDCl <sub>3</sub> )	MS [m/z; (M+1) <sup>+</sup> ]
2	 <p>[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridina-2-carboxílico</p>	10.15 (br. s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 4.22-4.14 (m, 2H), 1.84 (t, 3H)	LCMS: Rt <sub>H1</sub> = 0.67 min. [M+1] <sup>+</sup> = 425.0, 427.0

30

**Ejemplo 3: [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridina-2-carboxílico**



a) [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,3-dimetil-butil]-amida del ácido (R)-2-Metil-propano-2-sulfínico

5 Al cloruro de metilmagnesio 3M en THF (38.3 mL, 115 mmol) se le adicionó una solución de éster etílico del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-3- piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butírico (5.12 g, 11.5 mmol, ejemplo 1e)) en THF (102 mL) a rt. Después de 2 hr de agitación, la reacción se inactivó con la adición de una solución acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó. El producto en bruto (4.78 g) se sometió a cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano/acetato de etilo 6:4) para dar el compuesto base como un sólido incoloro. 2.97 g (59.9 % de rendimiento).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo 6:4, sílica gel, UV 254):  $R_f = 0.32$ ;

LC-MS:  $R_{tH1} = 1.09$  min; (100 % de pureza; ESI+-MS: m/z 431 [(M+H)<sup>+</sup>]);

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta = 7.83 - 7.70$  (m, 2 H), 6.10 (s, 1 H), 5.48 (s, 1 H), 1.93 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.18 (s, 9 H), 1.07 (s, 3 H).

15 b) (R)-4-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

Una solución de [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-hidroxi- 1,3-dimetil-butil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (2.95 g, 6.84 mmol) y bromuro de cianógeno (2.24 g, 20.52 mmol) en etanol seco (68 mL) se selló con un tapón de vidrio y se calentó a 85 °C, durante 9 hr. La solución de reacción se evaporó *in vacuo* y el producto en bruto se recogió con acetato de etilo y amoníaco aq. 2M. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó. El producto en bruto (2.74 g) se sometió a cromatografía sobre sílica gel (tolueno/acetato de etilo 6:4) para dar el compuesto base como un sólido incoloro. 1.19 g (48.9 % de rendimiento).

LC-MS:  $R_{tH1} = 67$  min; (99 % de pureza; ESI+-MS: m/z 352 [(M+H)<sup>+</sup>], 354);

25 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta = 7.72 - 7.59$  (m, 2 H), 5.83 (br. s, 2 H), 1.67 (d,  $J = 4.0$  Hz, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.27 (d,  $J = 2.0$  Hz, 3 H).

c) [Bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina

30 A una solución de (R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (106 mg, 0.301 mmol) y trietilamina (60.9 mg, 0.602 mmol) en diclorometano (3 mL) se le adicionó 4,4'- dimetoxitritil cloruro sólido (112 mg, 0.331 mmol) en atmósfera de argón. La solución de color verde se agitó a rt, durante 2 hrs y luego se evaporó *in vacuo*. El producto en bruto se recogió con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó. La filtración sobre sílica gel (4.4 g, tolueno/acetato de etilo 6:4) proporcionó el compuesto base como una espuma de color azul- gris (202 mg, 96 %).

35 TLC (tolueno/acetato de etilo 6:4, sílica gel, UV 254):  $R_f = 0.60$ ;

LC-MS:  $R_{tH1} = 1.22$  min; (94 % de pureza; ESI+-MS: m/z 654 [(M+H)<sup>+</sup>]; 656);

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta = 7.72 - 7.61$  (m, 2 H), 7.32 - 7.13 (m, 9 H), 6.84 - 6.77 (m, 4 H), 6.71 (br. s, 1H), 3.71 (s, 6 H), 1.16 (br. s, 3H), 1.12 (br. s, 3H), 1.07 (br. s, 3 H).

d) [6-((R)-2-[[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-amino]-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridina-2-carboxílico

5 Una mezcla desgasificada de [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina (196 mg, 0.299 mmol), amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico (59.8 mg, 0.329 mmol), Xantphos (62.4 mg, 0.108 mmol), carbonato de cesio (139 mg, 0.419 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (33.9 mg, 0.036 mmol) se calentó en atmósfera de argón en dioxano (6 mL) a 60 °C, durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución aq. de bicarbonato y luego se filtró a través de hyflo. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó para dar 226 mg de espuma de color amarillo claro. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre sílica gel (tolueno/acetato de etilo 8:2) para dar el compuesto base como una espuma de color amarillo claro. 92 mg (38.6 % de rendimiento).

10

LC-MS: Rt<sub>H1</sub> = 1.20 min (95 % de pureza; ESI+-MS: 755, [(M+H)<sup>+</sup>]; 756, 757, 758);

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.24 (br. s, 1 NH), 8.74 (br. d, 1 H), 8.36 (dd, 1 H), 8.21 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.42 - 6.79 (m, 13 H + 1NH), 3.79 (s, 6 H), 1.60 (br. s, 3 H), 0.89 (br. s, 3 H), 0.78 (br. s, 3 H).

15 e) [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridina-2-carboxílico

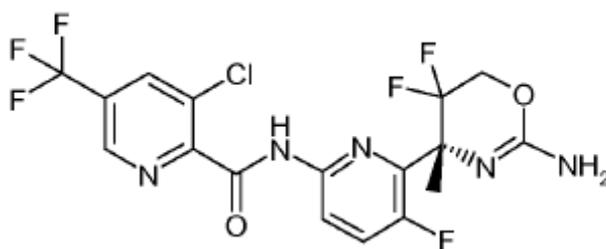
20 Una solución de [6-((R)-2-[[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-amino]-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridina-2-carboxílico (85 mg, 0.113 mmol), TFA (572 µL, 7.43 mmol) y trietilsilano (54 mL, 0.338 mmol) en diclorometano (1.1 mL) se agitó a rt, durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó para dar 119 mg de la resina de color amarillo claro-marrón. El producto se sometió a cromatografía sobre sílica gel (12 g de RediSep, se acondicionó con acetato de etilo/metanol 95:5 y se eluyó con acetato de etilo) para dar el compuesto base como un sólido de color amarillo claro. 38 mg (74.6 % de rendimiento).

TLC (acetato de etilo/metanol 95:5, sílica gel, UV 254): R<sub>f</sub> = 0.29;

25 LC-MS: Rt<sub>H1</sub> = 0.76 min (100 % de pureza; ESI+-MS: 453, [(M+H)<sup>+</sup>], 455);

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.66 (muy ancho. s, 1 NH), 12.03 (br. s, 1 NH), 10.29 (br. s, 1 NH), 8.87 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.49 (dd, 1 H), 8.18 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 5.74 (br. s, 1 NH), 2.01 (d, J = 2.3 Hz, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.44 (d, J = 2.3 Hz, 3 H).

30 **Ejemplo 7: [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico**



a) [Bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina

35 (R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazina-2-ilamina (5 g, 15.43 mmol, Ejemplo 1 intermedio h) se disolvió en DCM (154 mL) en atmósfera de argón, se adicionaron trietilamina (4.30 mL, 30.9 mmol) y 4,4'-dimetoxitritil cloruro (5.75 g, 16.97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a rt, durante 18 horas. El solvente se retiró *in vacuo* y el residuo se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico aq. al 10%, agua, solución acuosa, saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre sílica gel (columna Rediseq 120 g, ciclohexano/etilo) para dar el compuesto base: 8.16 g (69.2 % de rendimiento).

40

TLC (ciclohexano/acetato de etilo 3:1, sílica gel, UV 254): R<sub>f</sub> = 0.45;

LC-MS:  $R_{tH_2} = 1.37$  min; (ESI+-MS:  $m/z$  626 [(M+H)<sup>+</sup>, 1Br]; 628);

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.71 (dd, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.32 - 7.08 (m, 9 H), 6.86 (s, 1 H), 6.81-6.77 (m, 4 H), 4.07 - 4.05 (m, 1 H), 4.02 - 3.98 (m, 1 H), 3.71 (s, 6 H), 1.05 (br. s., 3 H).

5 b) [(R)-4-(6-Amino-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-[bis-(4-metoxifenil)-fenil-metil]-amina

10 A una solución de [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-amina (23.4 g, 28.8 mmol) en amoníaco (173 mL, 1.21 mol, 7M en metanol) en un vial de microondas se le adicionó etilenglicol (240 mL) y metanol (240 mL). Se adicionó óxido de cobre Cu<sub>2</sub>O (1.21 g, 8.46 mmol) y el vial se selló. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C, durante 43 horas. La mezcla de reacción fría se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, amoníaco acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre sílica gel (400 g, diclorometano/metanol 98:2 + 0.2 % de amoníaco) para dar el compuesto base: 4.29g (25 % de rendimiento).

TLC (diclorometano/metanol 95:5 + 0.5 % de amoníaco, sílica gel, UV 254):  $R_f = 0.29$ ;

LC-MS:  $R_{tH_2} = 1.03$  min; (ESI+-MS:  $m/z$  563 [(M+H)+]);

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.25 - 7.32 (m, 2 H) 7.10 - 7.24 (m, 8 H) 6.77 (d, 4 H) 6.59 (s, 1 H) 6.41 (dd, 1 H) 5.77 (d, 2 H) 4.09 - 4.22 (m, 1 H) 3.91 - 4.01 (m, 1 H) 3.70 (s, 6 H) 0.97 (br. s., 3 H).

c) [6-((R)-5,5-difluoro-2-[[4-metoxi-fenil)-(3-metoxifenil)-fenil-metil]-amino]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico

20 [(R)-4-(6-amino-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-[bis-(4-metoxifenil)-fenil-metil]-amina (250 mg, 0.444 mmol), ácido 3-cloro-5-(trifluorometil)-picolinico (120 mg, 0.533 mmol) y HOAt (109 mg, 0.800 mmol) se disolvieron en DMF (4.44 mL) en atmósfera de argón. Se adicionó EDCxHCl (128 mg, 0.667 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a rt, durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre sílica gel (columna Rediseq 12 g, ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto base: 100 mg (29.2 % de rendimiento).

25 LC-MS:  $R_{tH_2} = 1.43$  min; (96 % de pureza; ESI+-MS:  $m/z$  770 [(M+H)+, 1Cl]; 772);

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11.22 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 7.71 (dd, 1 H), 7.30 - 7.24 (m, 2 H), 7.23 - 7.10 (m, 7 H), 6.81 - 6.74 (m, 5 H), 4.33-4.23 (m, 1 H), 4.08-4.00 (m, 1 H), 3.70 (s, 6 H), 1.06 (br. s, 3 H).

30 d) [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico

35 [6-((R)-5,5-difluoro-2-[[4-metoxi-fenil)-(3-metoxifenil)-fenil-metil]-amino]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico (80 mg, 0.104 mmol) se disolvió en diclorometano (0.1039 mL), se adicionó TFA (80.0  $\mu$ L, 1.04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a rt, durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de acetato de etilo helado y NH<sub>4</sub>OH (w=25%). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre sílica gel (columna 4 g, diclorometano/metanol 95:5 + 0.5 % de amoníaco) para dar el compuesto base: 32 mg (65.9 % de rendimiento).

LC-MS:  $R_{tH_1} = 0.79$  min; (100 % de pureza; ESI+-MS:  $m/z$  468 [(M+H)<sup>+</sup>, 1Cl]; 470);

40 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.21 (br. s, 1 H), 8.86 (d, 1 H), 8.40 (dd, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 4.21 - 4.13 (m, 4 H), 1.83 (t, 3 H).

**Ejemplo 7a: Síntesis alternativa de [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico**

a) (R)-4-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

45 La sal del ácido (+)-canforsulfónico de (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-butan-1-ol (12.75 g, 23.99 mmol) se sometió a partición entre TBME y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq. (w=10%), las capas se separaron, la capa aq. se

extrajo con TBME, la capa orgánica se extrajo con NaCl sat. aq. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, el solvente evaporado para producir la base libre como cristales de color blanco.

5 A una solución de (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-butan-1-ol (9.49 g, 31.7 mmol) en EtOH (256 mL) se le adicionó NaHCO<sub>3</sub> (1.066 g, 12.69 mmol) y bromuro de cianógeno (10.08 g, 95 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C, durante la noche. Después de enfriar a rt el solvente se evaporó y el residuo se recogió en HCl 1N y TBME, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl 1N. Las capas aq. se combinaron, se basificaron por la adición de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido y se extrajeron con TBME (2x). Los extractos de TBME combinados se lavaron con NaCl sat. aq., se secaron con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para proporcionar el producto deseado como una resina de color amarillo. Este material se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 HPLC: Rt<sub>H5</sub> = 2.716 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 324.0/326.0; <sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.76-7.59 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 4.43 - 4.30 (m, 1 H), 4.24 - 4.10 (m, 1 H), 1.63 (br. s, 3H).

b) (R)-4-(6-Amino-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina

15 A una solución de (R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (8.73 g, 23.17 mmol) en etilenglicol (139 mL) y NH<sub>3</sub> aq. (w=25%, 108 mL) en un autoclave, se le adicionó óxido de cobre (I) (497 mg, 3.47 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C, durante la noche. Después de enfriar a rt, la mezcla se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con NH<sub>3</sub> aq. (w=12%, 2x), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat. aq., se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron. El residuo se disolvió en TBME y se extrajo con HCl 1N (2x). Las capas aq. combinadas se basificaron mediante la adición de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido, se adicionó algo de NaCl y la solución aq. se extrajo con DCM (4x). Los extractos combinados de DCM se secaron con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se evaporaron para proporcionar el compuesto base como una resina de color grisáceo. El material en bruto se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 HPLC: Rt<sub>H5</sub> = 2.584 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 261.0; <sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.23 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1 H), 5.77 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.29 - 4.15 (m, 2H), 1.56 (s, 3H).

25 c) Tert-butil éster del ácido [(R)-4-(6-Amino-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-carbámico

30 A una solución de (R)-4-(6-amino-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (4.53 g, 17.41 mmol) en DCM (46 mL) se le adicionó DIPEA (4.26 mL, 24.37 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (4.56 g, 20.89 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C, durante la noche. El solvente se evaporó (a 34 °C) y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano/[EtOAc/MeOH 95:5] 4:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto base como espuma incolora.

HPLC: Rt<sub>H5</sub> = 3.001 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 361.2; <sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.26 (t, 1H), 6.51 (d, 1 H), 4.51 (br. s, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

d) Tert-butil éster del ácido ((R)-4-{6-[(3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carbonil)-amino]-3-fluoro-piridin-2-il}-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-carbámico

35 A una solución de tert-butil éster del ácido [(R)-4-(6-amino-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-carbámico (134 mg, 0.372 mmol) en DMF (1.3 mL) se le adicionó ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico (101 mg, 0.446 mmol) y HOAt (91 mg, 0.669 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C, se adicionó EDC·HCl (107 mg, 0.558) y la mezcla se agitó, durante 1 h mientras se deja calentar a rt. A la mezcla de reacción se le adicionó TBME y agua, las capas se separaron y la capa aq. se extrajo con TBME. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> sat. aq., NaCl sat. aq., se secó con MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano/EtOAc 6:1 a 5:1) para proporcionar el compuesto base como sólido incoloro.

40 HPLC: Rt<sub>H7</sub> = 2.920 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 568.0/570.0; <sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.25 (s, 1 H), 9.65 (s, 1 H), 9.08 (br. s, 1 H), 8.72 (br. s, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 7.83 (t, 1 H), 4.57 - 4.41 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

45 e) [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico

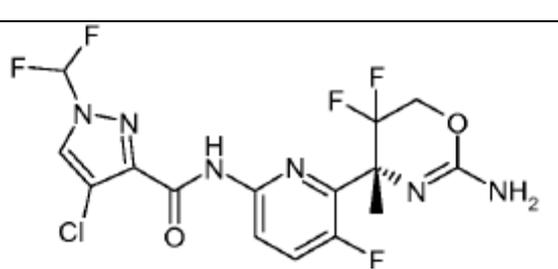
A una solución de tert-butil éster del ácido ((R)-4-{6-[(3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carbonil)-amino]-3-fluoro-piridin-2-il}-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-carbámico (180 mg, 0.317 mmol) en DCM (1.5 mL) se le adicionó TFA (0.5 mL) y la mezcla se agitó a rt, durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10%

aq., se adicionó más DCM y las capas se separaron. La fase aq. se extrajo con DCM (3x), Las fases de DCM combinadas se secaron con  $K_2CO_3$  y se evaporaron para proporcionar el compuesto base como un sólido incoloro.

HPLC:  $R_{tH8}$  = 3.001 min; ESIMS  $[M+H]^+$  = 468.0/470.0;  $^1H$ -RMN (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  10.22 (br. s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.53 (t, 1 H), 4.33 - 4.13 (m, 4H), 1.85 (s, 3H).

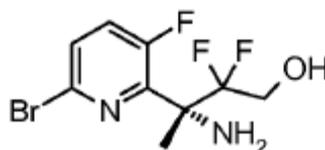
- 5 **Ejemplo 30: El compuesto presentado a continuación en la Tabla 5, también se preparó por un procedimiento análogo al usado en el Ejemplo 7.**

Tabla 5

	Estructura del compuesto	$^1H$ -RMN (solvente: $\delta$ )	MS $[m/z; (M+1)^+]$
30	 <p>[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 4-cloro-1-difluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico</p>	(400 MHz, $DMSO-d_6$ ): $\delta$ 10.27 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.14 - 8.01 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 - 7.68 (m, 2H), 4.33 (t, 2H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: $R_{tH2}$ = 0.74; $[M+1]^+$ = 439.1/441.1

Preparación de intermedios

- 10 Síntesis alternativa de (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-butan-1-ol (Ejemplo 1, intermedio g):



a) 1-(6-Bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-etanol

- 15 A una solución de diisopropilamina (11.33 g, 112 mmol) en THF (200 mL) se le adicionó n-BuLi (44.8 mL, 2.5 mol/L en hexanos) por debajo de  $-50$  °C. Una solución de 2-bromo-5-fluoro-4-trietilsilanil-piridina (25 g, 86 mmol) en THF (25 mL) se adicionó a la solución de LDA a  $-78$  °C de una manera gota a gota por debajo de  $-65$  °C. Después de 70 minutos a  $-78$  °C, se adicionó gota a gota de una manera rápida DMA (10.49 mL, 112 mmol) a la solución de color rojo oscuro manteniendo la temperatura por debajo de  $-57$  °C. Después de 30 minutos el baño de enfriamiento se retiró y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara  $-40$  °C. La mezcla de reacción fría se vertió en una mezcla de HCl aq. 2M (160 mL) /agua (200 mL) /salmuera (100 mL). Se adicionó tert -butil metil éter y las capas se separaron.
- 20 La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó para dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto (28.67 g) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

TLC (ciclohexano/acetato de etilo 10:1):  $R_f$  = 0.61;

LC-MS:  $R_{tH1}$  = 1.46 min; (98 % de pureza; ESI+-MS:  $m/z$  332  $[(M+H)^+]$ , 1Br; 334);

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.59 (d,  $J=2.8$  Hz, 1 H), 2.70 (s, 3H), 1.06 - 0.83 (m, 15H).

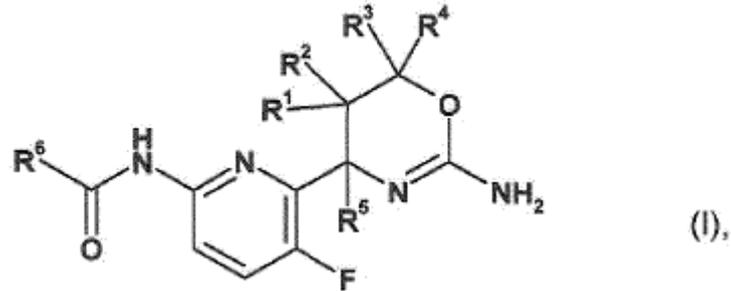
- 25 b) Éster etílico del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butírico

- 5 a) Una mezcla de tetraóxido de titan (25.07 g, 110 mmol), (R)-tert-butilsulfinamida (13.32 g, 110 mmol) y 1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-etanona (28.67 g, 85 mmol, 98 % de pureza) en THF (250 mL) se calentó bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 24 horas a 60 °C. A continuación, la mezcla de reacción fría se concentró para eliminar el etanol. Se adicionó tolueno seco (2x150 mL) y se retiró *in vacuo* para minimizar el contenido de etanol. Finalmente se adicionó THF seco (250 mL).
- 10 b) El reactivo de Reformatsky se preparó en un matraz separado: A una suspensión de zinc (17.15 g, 262 mmol) y cloruro de cobre(I) (1.256 g, 12.68 mmol) en THF seco (20 mL) se le adicionaron 3 gotas de trimetilclorosilano en atmósfera de nitrógeno para activar el zinc. Después de 10 minutos, se adicionó lentamente con jeringa etil 2-bromo-2,2-difluoroacetato (51.5 g, 254 mmol) entre 25 y 35 °C. (Ligeramente exotérmica con período de inducción). La mezcla de reacción se mantuvo en un baño de ultrasonido, durante 45 minutos.
- La solución en sulfoximina se enfrió a 0 °C y se adicionó rápidamente el reactivo de Reformatsky b) a la solución en sulfoximina a). El baño de enfriamiento se retiró y la agitación se continuó a 50 °C, durante 4 h.
- 15 La mezcla de reacción fría se vertió en solución acuosa de ácido sulfúrico al 5% enfriada con hielo (300 mL) con agitación suave. La suspensión se diluyó con agua (150 mL) y TBME (500 a 1000 mL) y se agitó a rt, durante 30 min (pH 3-4). La fase orgánica se lavó a fondo con abundante agua con retroextracción de la fase acuosa. La fase orgánica se lavó finalmente con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto (52.4 g de aceite de color marrón-rojo, 65.3 % de rendimiento) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.
- TLC (ciclohexano/acetato de etilo 2:1):  $R_f = 0.46$ ;
- 20 LC-MS:  $R_{tH1} = 1.53$  min; (47 % de pureza; ESI+-MS: m/z 559 [(M+H)+, 1Br]; 561); isómero principal;
- LC-MS:  $R_{tH1} = 1.55$  min; (11.9 % de pureza; ESI+-MS: m/z 559 [(M+H)+, 1Br]; 561); isómero menor.
- c) Éster etílico del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butírico
- 25 KF recién molido (9.78 g, 168 mmol) se adicionó a una solución de éster etílico del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butírico (52.34 g, 56.1 mmol, 60 % de pureza) y ácido acético (9.64 mL, 168mmol) en THF (200 mL). Se adicionó DMF (200 mL) y la suspensión se agitó a rt. Después de 3 horas la mezcla de reacción se diluyó con TBME y se lavó a fondo con agua, solución sat. de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó. El producto en bruto (35.9 g del aceite de color amarillo claro-marrón, 86 % de rendimiento, 60 % de pureza) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.
- 30 TLC (ciclohexano/acetato de etilo 2:1):  $R_f = 0.30$ ;
- LC-MS:  $R_{tH1} = 1.10$  min; (53 % de pureza; ESI+-MS: m/z 445 [(M+H)+, 1Br]; 447); isómero principal;
- LC-MS:  $R_{tH1} = 1.15$  min; (7 % de pureza; ESI+-MS: m/z 445 [(M+H)+, 1Br]; 447); isómero menor.
- 35 d) [(R)-1-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2,difluoro-3-hidroxi-1-metilpropil] amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfónico
- 40 A una solución de éster etílico del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butírico (35.9 g, 48.4 mmol) en THF (225 mL) se adicionó gota a gota borohidruro de litio (2.63 g, 121 mmol) con enfriamiento externo. La reacción exotérmica se agitó a rt, durante 60 min. se adicionaron cuidadosamente hielo triturado y agua y la mezcla de reacción se diluyó con TBME y se neutralizó con solución de HCl 2N. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio en presencia de carbón vegetal, se filtró y evaporó. El producto en bruto (29.74 g de resina oleosa pegajosa de color amarillo-marrón) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.
- TLC (ciclohexano/acetato de etilo 1:1):  $R_f = 0.30$ ;
- LC-MS:  $R_{tH1} = 0.94$  min; (83 % de pureza; ESI+-MS: m/z 403 [(M+H)+, 1Br]; 405); isómero principal;
- 45 LC-MS:  $R_{tH1} = 1.15$  min; (14 % de pureza; ESI+-MS: m/z 403 [(M+H)+, 1Br]; 405); isómero menor.
- e) Sal del ácido (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-butan-1-ol canforsulfónico

- 5 A una solución fría de [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-metil-propil]amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (29.74 g, 61.2 mmol, 83 % de pureza) en metanol (150 mL) se le adicionó HCl/dioxano 4N (59.8 mL, 239 mmol). La mezcla de reacción se agitó, durante 2.5 horas a rt. El solvente se evaporó y al residuo se le adicionó TBME (300 mL) y hielo triturado. La fase orgánica se extrajo con agua (3x200 mL, se reajustó el pH a aproximadamente 2 con cada extracción utilizando solución de HCl 2N). La fase aq. se lavó con TBME y se adicionó carbonato de potasio sólido. La base libre se extrajo con TBME y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó. 15.5 g de aceite de color marrón. LC-MS en bruto Rt=0.43 min. (85 %, ES+ m/z 299, 301).
- 10 Sal del ácido (+)-canfor sulfónico: (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-butan-1-ol (13 g de material en bruto, 36.52 mmol) y (+)-CSA monohidrato (9.13 g, 36.52 mmol) en acetona (230 mL) se calentó hasta la disolución. La solución se enfrió a rt y se mantuvo 10 horas a -20 °C. El sólido se filtró y se lavó con acetona enfriada con hielo y se secó a 70 °C, durante 2 horas en un horno de vacío. 13.66 g del sólido de color blanco. (rendimiento teórico: 19.38 g: 70 %). LCMS: Rt=0.45 min. (> 98 % de pureza, ES+ m/z 299, 301 señal débil). HPLC quiral: Chiracel OD-H, 250x4.6 mm; heptano-etanol-metanol 95:3:2, 1 mL/min., Rt=14.188 min 90.76 %; Rt=16.17 min. 9.2 %: e.e. 82 %.
- 15 Recristalización: se recristalizaron 13.66 g en una mezcla de acetona caliente (220 mL) y etanol (50 mL). Solución clara. El matraz se mantuvo a -20 °C, durante el fin de semana. El sólido se filtró, se lavó con acetona enfriada con hielo y se secó en un horno de vacío a 70 °C. Sólido blanco: 9.31 g. LC-MS Rt=0.45 min. (100 % de pureza, ES+ m/z 299, 301). HPLC quiral: Chiracel OD-H, 250x4.6 mm; heptano-etanol-metanol 95:3:2, 1ml/min., Rt=14.205 min 98.21 %; Rt=16.207 min. 1.7 %: e.e. 96.4 %. Base libre: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.76 - 7.70 (m, 2H), 5.29 (br. s, 1H, OH), 3.89 - 3.70 (dt, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.59 (s, 3H).
- 20

REIVINDICACIONES

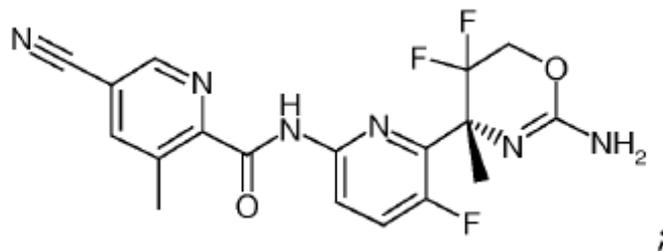
1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



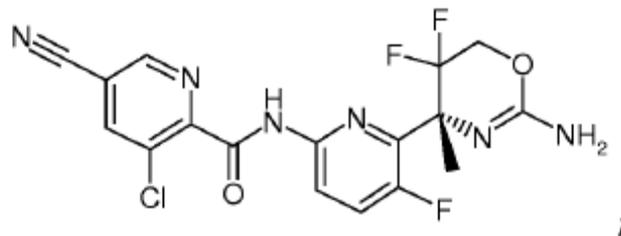
en donde

5 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se definen así para proporcionar un compuesto seleccionado de:

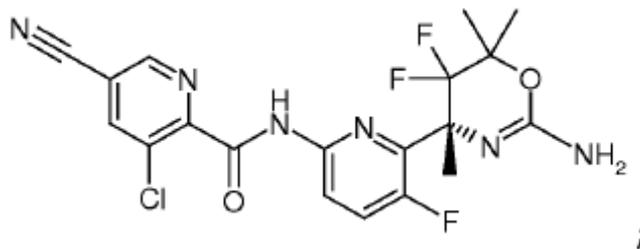
[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3] oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico, que tiene la fórmula



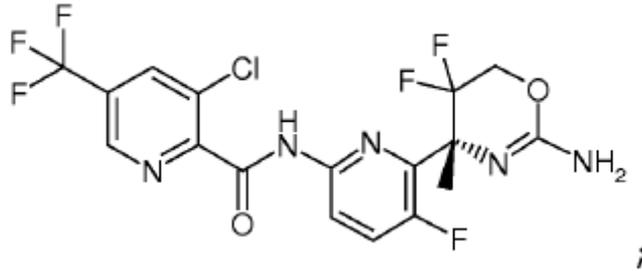
10 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3] oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridina-2-carboxílico, que tiene la fórmula



[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3] oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridina-2-carboxílico, que tiene la fórmula

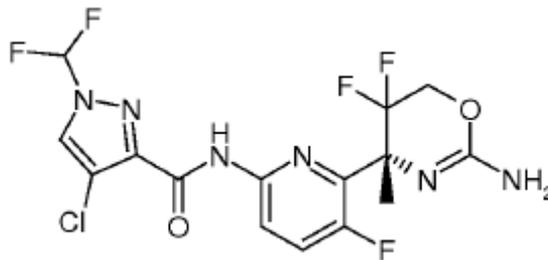


[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico, que tiene la fórmula

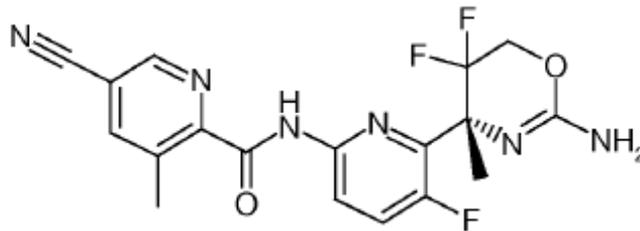


y

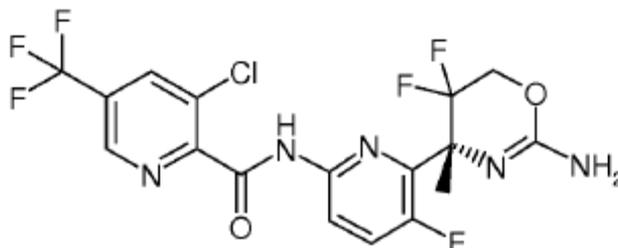
5 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 4-cloro-1-difluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico, que tiene la fórmula



10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula



3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula



15

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente farmacéutico activo en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve.
7. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda sustancia farmacéutica, para administración simultánea o secuencial.