

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 182**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2012 E 12700390 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2663561**

54 Título: **Derivados de heterocíclicos novedosos y su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos**

30 Prioridad:

**13.01.2011 IN DE00772011**

**14.09.2011 US 201161534591 P**

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

**06.07.2016**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**

**Lichtstrasse 35**

**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BADIGER, SANGAMESH;**

**CHEBROLU, MURALI;**

**HURTH, KONSTANZE;**

**JACQUIER, SÉBASTIEN;**

**LUEOEND, RAINER MARTIN;**

**MACHAUER, RAINER;**

**RUEEGER, HEINRICH;**

**TINTELNOT-BLOMLEY, MARINA;**

**VEENSTRA, SIEM JACOB y**

**VOEGTLE, MARKUS**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 576 182 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de heterocíclicos novedosos y su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos

Campo de la invención

5 La invención se relaciona con derivados heterocíclicos novedosos 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 inhibición de BACE- 1 o diabetes a través de BACE- 2.

Antecedentes de la invención

10 La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo devastador. Sus formas esporádicas afectan a una población de edad avanzada (aumento sostenido en la incidencia en >75 años de edad), además, existen varias formas familiares con un inicio de la enfermedad en la cuarta o quinta década de vida. Patológicamente, se caracteriza por la presencia de placas seniles extracelulares, y ovillos neurofibrilares intracelulares en el cerebro del paciente. El constituyente núcleo de las placas seniles son pequeños péptidos amiloides 4 kDa. Son generados por el procesamiento proteolítico de una proteína de membrana grande, proteína precursora amiloide (APP). La  
15 escisión de la APP por la beta- secretasa (BACE-1) libera el fragmento APP- beta soluble, mientras que el terminal C largo de 99 aminoácidos permanece unido a la membrana. Este fragmento de terminal C posteriormente se procesa proteolíticamente mediante gamma- secretasa (un complejo multienzimático de membrana) para generar péptidos amiloides de diversa longitud, principalmente de 40 y 42 aminoácidos de longitud (Hardy J, Selkoe DJ (2002) Science; 297 (5580):353-356).

20 Si, bajo condiciones patológicas, la generación de estos péptidos se produce a un índice aumentado, o si su eliminación del cerebro se altera, el aumento de las concentraciones cerebrales de péptidos amiloides conduce a la formación de oligómeros, fibrillas y, finalmente, las placas (Farris W, et al (2007) Am.J. Pathol.; 171 (1):241- 251). Se ha mostrado, que el depósito de péptidos amiloides y las placas en el cerebro es el primer evento mensurable en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, y que es el desencadenante de la pérdida de sinapsis, contactos  
25 sinápticos, y neuronas (Grimmer T, et al (2009) Neurobiology of Aging, 30 (12): 1902-1909). La atrofia cerebral provocada por la pérdida masiva de neuronas es seguida por deterioros en la cognición, memoria, orientación y la capacidad para realizar tareas de la vida diaria, es decir, demencia clínicamente manifiesta (Okello A, et al (2009) Neurology, 73 (10):754 -760).

30 La BACE- 1, también conocida como Asp2 o Memapsina 2, es una proteasa aspártica de membrana altamente expresada en las neuronas. Se colocaliza con su sustrato PPA en el aparato de Golgi y compartimentos endocíticos (Willem M, Lammich S, Haass C (2009) Semin. Cell Dev.Biol; 20 (2):175-182). Los estudios de modificación en ratones han demostrado la ausencia de formación de péptidos amiloides, mientras que los animales estén sanos y fértiles (Ohno M, et al (2007) Neurobiol. Dis.; 26 (1):134-145). La ablación genética de BACE-1 en ratones que sobreexpresan APP ha demostrado la ausencia de formación de placas y la reversión de déficits cognitivos (Ohno M  
35 et al (2004) Neuron; 41 (1):27-33). Los niveles de BACE-1 son elevados en los cerebros de pacientes esporádicos con Enfermedad de Alzheimer (Hampel H, 10 Shen Y (2009) Scand. J. Clin. Lab. Invest.; 69 (1):8-12).

Tomados 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.

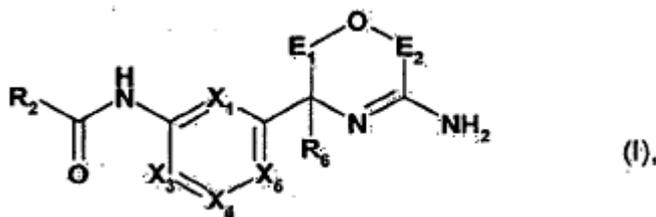
40 La enzima de escisión de la proteína precursora de beta amiloide 2 (BACE-2) es una proteasa aspártica de membrana que se expresa altamente en células  $\beta$  pancreáticas y otros tejidos periféricos (Brian D. Bennett, Safura Babu- Khan, Richard Loeloff, Jean- Claude Louis, Eileen Curran, Martin Citron y Robert Vassar (2000) J. Biol. Chem. 275 (27) 20647-20651). La BACE-2 se relaciona estrechamente 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 parecen ser diferentes. Mientras que el péptido A $\beta$  o  $\beta$ -amiloide es el principal sustrato de BACE-1, BACE-2 no genera una u otra forma de A $\beta$  (Vassar, R. Bennett, B.D, Babu-Khan, S. Kahn, S., Mendiaz, EA, Denis, P., Teplow,  
45 DB, Ross, S., Amarante, P., Loeloff, R., Luo, Y., Fisher, S. Fuller, J., Edenson, S., Lile, J. , Jarosinski, MA, Biere, AL, Curran, E., Burgess, T., Luis, JC, Collins, F., Treanor, J., Rogers, G. y M. Citron, (1999) Science 286, 735-741).

El documento EP 2 360 155 A1 describe derivados de 2-aminopirimidin-4-ona y 2-aminopiridina que tienen actividad inhibidora BRACE-1.

50 Resumen de la invención

La presente invención se relaciona con derivados de heterocíclico novedosos que tienen actividad inhibidora BACE, con su preparación, con su uso médico y con los medicamentos que los comprenden.

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



en la que

5  $X_1$  es  $CR_1$  o N;

$X_3$  es  $CR_3$  o N;

$X_4$  es  $CR_4$  o N;

$X_5$  es  $CR_5$ ;

en donde uno y no más de uno de  $X_1$ ,  $X_3$  y  $X_4$  es N;

10  $R_1$  es hidrógeno;

$R_2$  es un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo no aromático  $G_1$ , cuyo grupo  $G_1$  se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, amino-alquilo ( $C_{1-8}$ ), N-alquilo ( $C_{1-4}$ )-amino-alquilo ( $C_{1-8}$ ), N,N-dialquilo ( $C_{1-4}$ )-amino-alquilo ( $C_{1-8}$ ), aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, alquilo ( $C_{1-8}$ ), halógeno-alquilo ( $C_{1-8}$ ), hidroxilo, oxo, alcoxi ( $C_{1-8}$ ), halógeno-alcoxi ( $C_{1-8}$ ), alquiltio ( $C_{1-8}$ ), halógeno-alquiltio ( $C_{1-8}$ ), alcoxi ( $C_{1-8}$ )-alquilo ( $C_{1-8}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-8}$ )-alcoxi ( $C_{1-8}$ ), alcoxi ( $C_{1-8}$ )-alcoxi ( $C_{1-8}$ ), alcoxi ( $C_{1-8}$ )-alquiltio ( $C_{1-8}$ ), alquiltio ( $C_{1-8}$ )-alquilo ( $C_{1-8}$ ), alquiltio ( $C_{1-8}$ )-alcoxi ( $C_{1-8}$ ), alquiltio ( $C_{1-8}$ )-alquiltio ( $C_{1-8}$ ), alquenoilo ( $C_{2-8}$ ), alquinoilo ( $C_{2-8}$ ), alquenoxi ( $C_{2-8}$ ), alquinoxilo ( $C_{2-8}$ ) y un grupo cicloalquilo ( $C_{3-8}$ ), arilo, heteroarilo o heterociclilo no aromático  $G_2$ , cuyo grupo  $G_2$  se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, aminocarbonilo, halógeno, alquilo ( $C_{1-8}$ ), halógeno-alquilo ( $C_{1-8}$ ), hidroxilo, alcoxi ( $C_{1-8}$ ), halógeno-alcoxi ( $C_{1-8}$ ), alquiltio ( $C_{1-8}$ ), halógeno-alquiltio ( $C_{1-8}$ ), alcoxi ( $C_{1-8}$ )-alquilo ( $C_{1-8}$ ), alcoxi ( $C_{1-8}$ )-alcoxi ( $C_{1-8}$ ), alcoxi ( $C_{1-8}$ )-alquiltio ( $C_{1-8}$ ), alquiltio ( $C_{1-8}$ )-alquilo ( $C_{1-8}$ ), alquiltio ( $C_{1-8}$ )-alcoxi ( $C_{1-8}$ ), alquiltio ( $C_{1-8}$ )-alquiltio ( $C_{1-8}$ ), alquenoilo ( $C_{2-8}$ ) y alquinoilo ( $C_{2-8}$ );

$R_3$  es hidrógeno;

25  $R_4$  es hidrógeno, ciano, Halógeno, alquilo ( $C_{1-8}$ ), halógeno-alquilo ( $C_{1-8}$ ), alcoxi ( $C_{1-8}$ ), halógeno-alcoxi ( $C_{1-8}$ ), alquiltio ( $C_{1-8}$ ), halógeno-alquiltio ( $C_{1-8}$ ), alcoxi ( $C_{1-8}$ )-alquilo ( $C_{1-8}$ ), alcoxi ( $C_{1-8}$ )-alcoxi ( $C_{1-8}$ ), alcoxi ( $C_{1-8}$ )-alquiltio ( $C_{1-8}$ ), alquiltio ( $C_{1-8}$ )-alquilo ( $C_{1-8}$ ), alquiltio ( $C_{1-8}$ )-alcoxi ( $C_{1-8}$ ), alquiltio ( $C_{1-8}$ )-alquiltio ( $C_{1-8}$ ), alquenoilo ( $C_{2-8}$ ), o alquinoilo ( $C_{2-8}$ );

30  $R_5$  es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo ( $C_{1-8}$ ), halógeno-alquilo ( $C_{1-8}$ ), alcoxi ( $C_{1-8}$ ), halógeno-alcoxi ( $C_{1-8}$ ), alquiltio ( $C_{1-8}$ ), halógeno-alquiltio ( $C_{1-8}$ ), alcoxi ( $C_{1-8}$ )-alquilo ( $C_{1-8}$ ), alcoxi ( $C_{1-8}$ )-alcoxi ( $C_{1-8}$ ), alcoxi ( $C_{1-8}$ )-alquiltio ( $C_{1-8}$ ), alquiltio ( $C_{1-8}$ )-alquilo ( $C_{1-8}$ ), alquiltio ( $C_{1-8}$ )-alcoxi ( $C_{1-8}$ ), alquiltio ( $C_{1-8}$ )-alquiltio ( $C_{1-8}$ ), alquenoilo ( $C_{2-8}$ ), para alquinoilo ( $C_{2-8}$ );

o

35  $R_4$  y  $R_5$ , tomados en conjunto, son  $-C(H)=C(H)-C(H)=C(H)-$  o un grupo alquilenilo ( $C_{1-8}$ ), en el que 1 o 2 miembros de anillo de  $-CH_2-$  del grupo alquilenilo ( $C_{1-8}$ ) 1 o se reemplazan opcionalmente con miembros de heteroanillos independientemente seleccionados del grupo, que consiste de  $-N(H)-$ ,  $-N[alquilo (C_{1-8})]-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)-$  o  $-S(=O)_2-$ ;

$R_6$  es alquilo ( $C_{1-8}$ ), halógeno-alquilo ( $C_{1-8}$ ), hidroxilo-alquilo ( $C_{1-8}$ ), alcoxi ( $C_{1-8}$ )-alquilo ( $C_{1-8}$ ), morcapto-alquilo ( $C_{1-8}$ ), -alquiltio ( $C_{1-8}$ )-alquilo ( $C_{1-8}$ ), amino-alquilo ( $C_{1-8}$ ), N-alquilo ( $C_{1-4}$ )-amino-alquilo ( $C_{1-8}$ ), N,N-dialquilo ( $C_{1-4}$ )-amino-alquilo ( $C_{1-4}$ ), alquenoilo ( $C_{2-8}$ ), o alquinoilo ( $C_{2-8}$ );

o

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, tomados en conjunto, son un grupo alquileo (C<sub>1-4</sub>), en el que 1 miembro de anillo -CH<sub>2</sub>- del grupo alquileo (C<sub>1-4</sub>) se reemplaza opcionalmente con un miembro de heteroanillo independientemente seleccionado del grupo, que consiste de -N(H)-, -N[alquilo (C<sub>1-4</sub>)]-, -O-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)<sub>2</sub>-;

E<sub>1</sub> es -C(R<sub>7</sub>)(R<sub>8</sub>)- en donde cada uno de R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> es hidrógeno;

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

cualquiera

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

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, tomados en conjunto, son oxo o -CR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>-CR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>-

10 en donde R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro.

#### Definiciones

Halógeno denota fluorina, clorina, bromine o iodine.

Un grupo halogenado o unidad estructural, tal como halógeno alquilo, puede ser mono-, di-, tri-, poli- o perhalogenado.

15 Un grupo, anillo o unidad estructural arilo es un grupo, anillo o unidad estructural naftilo o fenilo.

Un grupo, anillo o unidad estructural heteroarilo es una estructura monocíclica aromática de 5 o 6 miembros, en cuya estructura 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo son miembros de heteroanillos independientemente seleccionados del grupo, que consiste de un miembro de anillo nitrógeno, un miembro de anillo oxígeno y un miembro de anillo azufre, tal como furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo o piridilo; o una estructura bicíclica aromática de 9 o 10 miembros, en cuya estructura 1, 2, 3, 4 o 5 miembros de anillo son miembros de heteroanillos independientemente seleccionados del grupo, que consiste de un miembro de anillo nitrógeno, un miembro de anillo oxígeno y un miembro de anillo azufre. Los anillos fusionados que completan los grupos bicíclicos pueden contener solo átomos de carbono y pueden ser saturados, parcialmente saturados, o no saturados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos incluyen por lo menos un anillo completamente aromático pero el otro anillo fusionado puede ser aromático o no- aromático. Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, benzofuranilo, benzotiofenilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, pirazolopiridinilo, quinolinilo, pirrolopirazinilo (en particular pirrolo[2,3-b]pirazinilo) y pirrolopiridinilo (en particular pirrolo[3,2-b]piridinilo). El radical heteroarilo se puede unir a través de un átomo de carbono o heteroátomo.

30 Un grupo, anillo o unidad estructural heterociclilo no aromático es una estructura cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros no aromática, en cuya estructura 1, 2 o 3 miembros de anillo son miembros de heteroanillos independientemente seleccionados del grupo, que consiste de un miembro de anillo nitrógeno, un miembro de anillo oxígeno y un miembro de anillo azufre, tal como azetidilo, oxetanilo, pirrolinilo, pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, piperidilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo o perhidroazepinilo.

35 Cualquier grupo o unidad estructural que contiene carbono no cíclico con más de 1 átomo de carbono es de cadena lineal o ramificada.

Los términos "alcoxilo", "alquenoxilo" y "alquinoxilo" respectivamente denotan grupos alquilo, alquenilo y alquinito cuando se unen por oxígeno.

Un "grupo NN-dialquilo (C<sub>1-4</sub>)-amino-alquilo (C<sub>1-8</sub>)" puede contener dos unidades estructurales (C<sub>1-4</sub>) idénticas o dos diferentes.

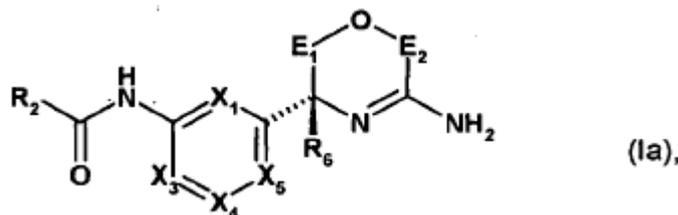
40 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) como se definió aquí anteriormente y composiciones farmacéuticas de los mismos que pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por inhibición de BACE.

45 Por cuenta de uno o más átomos de carbono asimétricos, que pueden estar presentes en un compuesto de la fórmula I, un compuesto correspondiente de la fórmula I puede existir en forma activa ópticamente pura o en la forma

de una mezcla de isómeros ópticos, por ejemplo en forma de una mezcla racémica. Todos dichos isómeros ópticos puros y todas sus mezclas, que incluyen las mezclas racémicas, son parte de la presente invención.

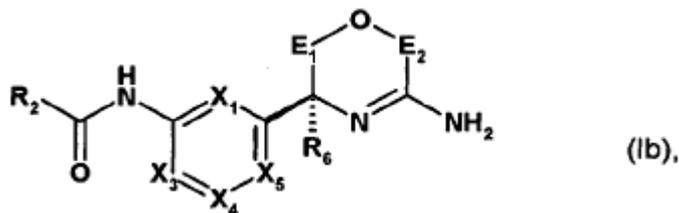
Por lo tanto, en una realización, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula



5 en la que

E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>6</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> y X<sub>5</sub> son como se definió aquí anteriormente en relación con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por lo tanto, en una realización la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula



10 en la que

E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>6</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> y X<sub>5</sub> son como se definió aquí anteriormente en relación con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado en donde el compuesto tiene un estereocentro y el estereoisómero está en la configuración R.

15 En una realización, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado en donde el compuesto tiene un estereocentro y el estereoisómero está en la configuración S.

En una realización, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado en donde el compuesto tiene dos estereocentros y el estereoisómero está en la configuración R R.

20 En una realización, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado en donde el compuesto tiene dos estereocentros y el estereoisómero está en la configuración R S.

En una realización, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado en donde el compuesto tiene dos estereocentros y el estereoisómero está en la configuración S R.

En una realización, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado en donde el compuesto tiene dos estereocentros y el estereoisómero está en la configuración S S.

25 En una realización, se proporciona un compuesto de los Ejemplos, en donde el compuesto tiene uno o dos estereocentros, como una mezcla racémica.

30 Como se utiliza aquí, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza aquí, el término "isómero óptico" o "estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede fijar en un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El

término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los “Diastereoisómeros” son estereoisómeros que tienen por lo menos dos átomos asimétricos, pero los cuales no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn- Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar por cualquiera R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorotatoria) que rotan el plano de luz polarizada en la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos de los compuestos descritos aquí contienen uno o más centros o ejes asimétricos y por lo tanto pueden dar origen a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- . La presente invención incluye todos estos isómeros, que incluyen posibles mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas de intermedios. Los isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede tener configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans.

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

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

20 En una realización, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id o le en forma libre. En otra realización, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id o le como se define aquí, en forma de sal. En otra realización, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id o le como se define aquí, en forma de sal de adición de ácido. En una realización adicional, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id o le como se define aquí, en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En todavía una realización adicional, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id o le como se define aquí, en forma de sal de clorhidrato. En todavía una realización adicional, la invención se relaciona con uno cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma libre. En todavía una realización adicional, la invención se relaciona con uno cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal. En todavía una realización adicional, la invención se relaciona con uno cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal de adición de ácido. En todavía una realización adicional, la invención se relaciona con uno cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En todavía una realización adicional, la invención se relaciona con uno cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal de clorhidrato.

35 Como se utilizan aquí, los términos “sal” o “sales” se refieren a una sal de adición de ácido o sal de adición de base de un compuesto de la invención. “Sales” incluyen en particular “sales farmacéuticamente aceptables”. El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales que retienen la eficacia biológica y propiedades de los compuestos de esta invención, y que por lo general no son biológicamente o de otra forma indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o sales de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los estos.

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

55 Las bases orgánicas de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto progenitor, una unidad estructural básica o ácida, por métodos químicos convencionales. Por lo general, estas sales se pueden preparar al hacer reaccionar formas ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como, hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, K o similares), o al hacer reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Dichas reacciones se llevan a cabo normalmente 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, donde sea posible. Listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); and in "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Cuando un grupo básico y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas de ión bipolar.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, que incluyen sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o incluir otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (que incluyen agua); por lo tanto, se pretende que la invención abarque formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas solventes. Dichas moléculas solventes son aquellas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que son conocidas por ser inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula solvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, que incluyen sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por diseño formar polimorfos. Todos los polimorfos son parte de la presente invención.

La presente invención incluye todos los compuestos isótopo-marcados farmacéuticamente aceptables de la fórmula I, en donde uno o más de un átomo es/son sustituidos por uno o más de un átomo con el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente, el átomo usualmente se encuentra en la naturaleza. Ejemplos de dichos isótopos son aquellos de carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , cloro, tal como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tal como  $^{18}\text{F}$ , bromo, tal como  $^{76}\text{Br}$ , hidrógeno, tal como  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ , yodo, tal como  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  o  $^{131}\text{I}$ , nitrógeno, tal como  $^{13}\text{N}$  o  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tal como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  o  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tal como  $^{32}\text{P}$ , o azufre, tal como  $^{35}\text{S}$ . Un compuesto isótopo marcado de la fórmula I se puede preparar por un procedimiento análogo a aquel descrito en los ejemplos o mediante una técnica convencional conocida por aquellos expertos en la técnica utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado o material de partida. La incorporación de un isótopo más pesado, como el  $^2\text{H}$  (deuterio o D), puede proporcionar mayor estabilidad metabólica a un compuesto de la fórmula I, que puede dar lugar a, por ejemplo, un aumento en la vida media in vivo del compuesto o en requerimientos de dosificación reducida. Ciertos compuestos isótopo-marcados de la fórmula I, por ejemplo aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , se pueden utilizar en estudios de distribución de fármacos o sustratos en tejidos. Los compuestos de la fórmula I con un isótopo emisor de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{13}\text{N}$  o  $^{15}\text{O}$ , pueden ser útiles en estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), por ejemplo, para examinar ocupaciones del sustrato-receptor.

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

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, o Ie que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para 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 la Fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, o Ie, mediante procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Dichos procedimientos incluyen trituración, calentamiento, cosublimación, cofundición, o poner en contacto en solución los compuestos de la fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, o Ie, con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización y aislamiento de co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquellos descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto la invención proporciona adicionalmente co-cristales que comprenden un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, o Ie.

En ciertas realizaciones, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id o Ie, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

(3)  $X_1$  es N;  $X_3$  es  $\text{CR}_3$ ;  $X_4$  es  $\text{CR}_4$ ; y  $X_5$  es  $\text{CR}_5$ .

(4)  $X_1$  es  $\text{CR}_1$ ;  $X_3$  es N;  $X_4$  es  $\text{CR}_4$ ; y  $X_5$  es  $\text{CR}_5$ .

(5)  $X_1$  es  $CR_1$ ;  $X_3$  es  $CR_3$ ;  $X_4$  es N; y  $X_5$  es  $CR_5$ .

(6)  $X_1$  es  $CR_1$ ;  $X_3$  es  $CR_3$ ;  $X_4$  es  $CR_4$ ; y  $X_5$  es N.

(16)  $R_2$  es un grupo arilo o heteroarilo  $G_1$ , cuyo grupo  $G_1$  se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, amino-alquilo ( $C_{1-6}$ ), alquilo ( $C_{1-6}$ )-amino-alquilo ( $C_{1-6}$ ), dialquilo ( $C_{1-4}$ )-amino-alquilo ( $C_{1-6}$ ), aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, alquilo ( $C_{1-6}$ ), halógeno-alquilo ( $C_{1-6}$ ), hidroxilo, oxo, alcoxi ( $C_{1-6}$ ), halógeno-alcoxi ( $C_{1-6}$ ), alquiltio ( $C_{1-6}$ ), halógeno-alquiltio ( $C_{1-6}$ ), alcoxi ( $C_{1-6}$ )-alquilo ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-6}$ )-alcoxi ( $C_{1-6}$ ), alcoxi ( $C_{1-6}$ )-alcoxi ( $C_{1-6}$ ), alcoxi ( $C_{1-6}$ )-alquiltio ( $C_{1-6}$ ), alquiltio ( $C_{1-6}$ )-alquilo ( $C_{1-6}$ ), alquiltio ( $C_{1-6}$ )-alcoxi ( $C_{1-6}$ ), alquiltio ( $C_{1-6}$ )-alquiltio ( $C_{1-6}$ ), alquenoilo ( $C_{2-6}$ ), alquinoilo ( $C_{2-6}$ ), alquenoxi ( $C_{2-6}$ ), alquinoxi ( $C_{2-6}$ ) y un grupo cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ), arilo, heteroarilo o heterociclilo no aromático  $G_2$ , cuyo grupo  $G_2$  se sustituye opcionalmente por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, aminocarbonilo, halógeno, alquilo ( $C_{1-6}$ ), halógeno-alquilo ( $C_{1-6}$ ), hidroxilo, alcoxi ( $C_{1-6}$ ), halógeno-alcoxi ( $C_{1-6}$ ), alquiltio ( $C_{1-6}$ ), halógeno-alquiltio ( $C_{1-6}$ ), alcoxi ( $C_{1-6}$ )-alquilo ( $C_{1-6}$ ), alcoxi ( $C_{1-6}$ )-alcoxi ( $C_{1-6}$ ), alcoxi ( $C_{1-6}$ )-alquiltio ( $C_{1-6}$ ), alquiltio ( $C_{1-6}$ )-alquilo ( $C_{1-6}$ ), alquiltio ( $C_{1-6}$ )-alcoxi ( $C_{1-6}$ ), alquiltio ( $C_{1-6}$ )-alquiltio ( $C_{1-6}$ ), alquenoilo ( $C_{2-6}$ ) y alquinoilo ( $C_{2-6}$ ).

(17)  $R_2$  es un grupo heteroarilo, que se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, amino-alquilo ( $C_{1-6}$ ), alquilo ( $C_{1-6}$ )-amino-alquilo ( $C_{1-6}$ ), dialquilo ( $C_{1-4}$ )-amino-alquilo ( $C_{1-6}$ ), aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, alquilo ( $C_{1-6}$ ), halógeno-alquilo ( $C_{1-6}$ ), hidroxilo, oxo, alcoxi ( $C_{1-6}$ ), halógeno-alcoxi ( $C_{1-6}$ ), alquiltio ( $C_{1-6}$ ), halógeno-alquiltio ( $C_{1-6}$ ), alcoxi ( $C_{1-6}$ )-alquilo ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-6}$ )-alcoxi ( $C_{1-6}$ ), alcoxi ( $C_{1-6}$ )-alcoxi ( $C_{1-6}$ ), alcoxi ( $C_{1-6}$ )-alquiltio ( $C_{1-6}$ ), alquiltio ( $C_{1-6}$ )-alquilo ( $C_{1-6}$ ), alquiltio ( $C_{1-6}$ )-alcoxi ( $C_{1-6}$ ), alquiltio ( $C_{1-6}$ )-alquiltio ( $C_{1-6}$ ), alquenoilo ( $C_{2-6}$ ), alquinoilo ( $C_{2-6}$ ), alquenoxi ( $C_{2-6}$ ), alquinoxi ( $C_{2-6}$ ).

(18)  $R_2$  es un grupo heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, que se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, amino-alquilo ( $C_{1-6}$ ), alquilo ( $C_{1-6}$ )-amino-alquilo ( $C_{1-6}$ ), dialquilo ( $C_{1-4}$ )-amino-alquilo ( $C_{1-6}$ ), aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, alquilo ( $C_{1-6}$ ), halógeno-alquilo ( $C_{1-6}$ ), hidroxilo, oxo, alcoxi ( $C_{1-6}$ ), halógeno-alcoxi ( $C_{1-6}$ ), alquiltio ( $C_{1-6}$ ), halógeno-alquiltio ( $C_{1-6}$ ), alcoxi ( $C_{1-6}$ )-alquilo ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-6}$ )-alcoxi ( $C_{1-6}$ ), alcoxi ( $C_{1-6}$ )-alcoxi ( $C_{1-6}$ ), alcoxi ( $C_{1-6}$ )-alquiltio ( $C_{1-6}$ ), alquiltio ( $C_{1-6}$ )-alquilo ( $C_{1-6}$ ), alquiltio ( $C_{1-6}$ )-alcoxi ( $C_{1-6}$ ), alquiltio ( $C_{1-6}$ )-alquiltio ( $C_{1-6}$ ), alquenoilo ( $C_{2-6}$ ), alquinoilo ( $C_{2-6}$ ), alquenoxi ( $C_{2-6}$ ), alquinoxi ( $C_{2-6}$ ).

(19)  $R_2$  es un grupo heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, que se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, halógeno, alquilo ( $C_{1-4}$ ), difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, oxo, alcoxi ( $C_{1-4}$ ), alcoxi ( $C_{1-4}$ )-alquilo ( $C_{1-4}$ ) y halógeno-alcoxi ( $C_{1-4}$ ).

(20)  $R_2$  es un grupo heteroarilo bicíclico de 9 miembros en cuya estructura 1, 2 o 3 miembros de anillo son miembros de anillo nitrógeno, que se sustituyen opcionalmente por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, amino-alquilo ( $C_{1-6}$ ), alquilo ( $C_{1-6}$ )-amino-alquilo ( $C_{1-6}$ ), dialquilo ( $C_{1-4}$ )-amino-alquilo ( $C_{1-6}$ ), aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, alquilo ( $C_{1-6}$ ), halógeno-alquilo ( $C_{1-6}$ ), hidroxilo, oxo, alcoxi ( $C_{1-6}$ ), halógeno-alcoxi ( $C_{1-6}$ ), alquiltio ( $C_{1-6}$ ), halógeno-alquiltio ( $C_{1-6}$ ), alcoxi ( $C_{1-6}$ )-alquilo ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-6}$ )-alcoxi ( $C_{1-6}$ ), alcoxi ( $C_{1-6}$ )-alcoxi ( $C_{1-6}$ ), alcoxi ( $C_{1-6}$ )-alquiltio ( $C_{1-6}$ ), alquiltio ( $C_{1-6}$ )-alquilo ( $C_{1-6}$ ), alquiltio ( $C_{1-6}$ )-alcoxi ( $C_{1-6}$ ), alquiltio ( $C_{1-6}$ )-alquiltio ( $C_{1-6}$ ), alquenoilo ( $C_{2-6}$ ), alquinoilo ( $C_{2-6}$ ), alquenoxi ( $C_{2-6}$ ), alquinoxi ( $C_{2-6}$ ).

(21)  $R_2$  es un grupo heteroarilo bicíclico de 9 miembros en cuya estructura 1, 2 o 3 miembros de anillo son miembros de anillo nitrógeno, que se sustituyen opcionalmente por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, halógeno, alquilo ( $C_{1-4}$ ), difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, oxo, alcoxi ( $C_{1-4}$ ), alcoxi ( $C_{1-4}$ )-alquilo ( $C_{1-4}$ ) y halógeno-alcoxi ( $C_{1-4}$ ).

(22)  $R_2$  es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros en cuya estructura 1, 2, 3, o 4 miembros del anillo son miembros de heteroanillos independientemente seleccionados del grupo que consiste de un miembro de anillo nitrógeno, un miembro de anillo oxígeno y un miembro de anillo azufre, cuyo grupo se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, alquilo ( $C_{1-4}$ ), halógeno-alquilo ( $C_{1-4}$ ), hidroxilo, oxo, alcoxi ( $C_{1-4}$ ), halógeno-alcoxi ( $C_{1-4}$ ), tioalquilo ( $C_{1-4}$ ), halógeno-tioalquilo ( $C_{1-4}$ ), alcoxi ( $C_{1-4}$ )-alquilo ( $C_{1-4}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-4}$ )-alcoxi ( $C_{1-4}$ ), alcoxi ( $C_{1-4}$ )-alcoxi ( $C_{1-4}$ ), alcoxi ( $C_{1-4}$ )-tioalquilo ( $C_{1-4}$ ), tioalquilo ( $C_{1-4}$ )-alquilo ( $C_{1-4}$ ), tioalquilo ( $C_{1-4}$ )-alcoxi ( $C_{1-4}$ ), tioalquilo ( $C_{1-4}$ )-tioalquilo ( $C_{1-4}$ ), alquenoilo ( $C_{2-4}$ ), alquinoilo ( $C_{2-4}$ ), alquenoxi ( $C_{2-4}$ ), y alquinoxi ( $C_{2-4}$ ).

(23)  $R_2$  es un grupo heteroarilo de 6 miembros en cuya estructura 1, 2, 3, o 4 miembros del anillo son miembros de heteroanillos independientemente seleccionados del grupo que consiste de un miembro de anillo nitrógeno, un miembro de anillo oxígeno y un miembro de anillo azufre, cuyo grupo se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, alquilo ( $C_{1-4}$ ), halógeno-alquilo ( $C_{1-4}$ ), hidroxilo, oxo, alcoxi ( $C_{1-4}$ ), halógeno-alcoxi ( $C_{1-4}$ ),

tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), alquenilo (C<sub>2-4</sub>), alquinilo (C<sub>2-4</sub>), alquenoxi (C<sub>2-4</sub>), y alquinoxí (C<sub>2-4</sub>),

5 (24) R<sub>2</sub> es un grupo heteroarilo de 6 miembros en cuya estructura 1, 2, 3, o 4 miembros del anillo son miembros de heteroanillos independientemente seleccionados del grupo que consiste de un miembro de anillo nitrógeno, un miembro de anillo oxígeno y un miembro de anillo azufre, cuyo grupo se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxí, oxo, alcoxi (C<sub>1-4</sub>) y halógeno-alcoxi (C<sub>1-4</sub>).

10 (25) R<sub>2</sub> es un grupo piridilo o pirazinilo que se sustituye opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxí, oxo, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), alquenilo (C<sub>2-4</sub>), alquinilo (C<sub>2-4</sub>), alquenoxi (C<sub>2-4</sub>), y alquinoxí (C<sub>2-4</sub>).

15 (26) R<sub>2</sub> es un grupo piridilo o pirazinilo que se sustituye opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxí, oxo, alcoxi (C<sub>1-4</sub>) y halógeno-alcoxi (C<sub>1-4</sub>).

20 (27) R<sub>2</sub> es un grupo piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo que se sustituye opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxí, oxo, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), alquenilo (C<sub>2-4</sub>), alquinilo (C<sub>2-4</sub>), alquenoxi (C<sub>2-4</sub>), y alquinoxí (C<sub>2-4</sub>).

25 (28) R<sub>2</sub> es un grupo piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo que se sustituye opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxí, oxo, alcoxi (C<sub>1-4</sub>) y halógeno-alcoxi (C<sub>1-4</sub>).

(29) R<sub>2</sub> es un grupo piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo que se sustituye opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, fluoro, bromo, cloro, hidroxilo, oxo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

30 (30) R<sub>2</sub> es un grupo piridilo o pirazinilo que se sustituye por 1, 2 o 3 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición para del grupo piridilo o pirazinilo relacionado con el ligador de amida y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo, que consiste de ciano, amino, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxí, oxo, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alquiltio (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), alquenilo (C<sub>2-4</sub>), alquinilo (C<sub>2-4</sub>), alquenoxi (C<sub>2-4</sub>), y alquinoxí (C<sub>2-4</sub>).

40 (31) R<sub>2</sub> es un grupo piridilo o pirazinilo que se sustituye por 1, 2 o 3 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición para del grupo piridilo o pirazinilo relacionado con el ligador de amida y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo, que consiste de ciano, amino, halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxí, oxo, alcoxi (C<sub>1-4</sub>) y halógeno-alcoxi (C<sub>1-4</sub>).

(32) R<sub>2</sub> es un grupo piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo que se sustituye por 1, 2 o 3 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición para del grupo piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo relacionado con el ligador de amida y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo, que consiste de ciano, amino, halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxí, oxo, alcoxi (C<sub>1-4</sub>) y halógeno-alcoxi (C<sub>1-4</sub>).

45 (33) R<sub>2</sub> es un grupo piridilo o pirazinilo que se sustituye por 2 o 3 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición para y uno de los sustituyentes se localiza en la posición orto del grupo piridilo o pirazinilo relacionado con el ligador de amida y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo, que consiste de ciano, amino, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxí, oxo, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), alquenilo (C<sub>2-4</sub>), alquinilo (C<sub>2-4</sub>), alquenoxi (C<sub>2-4</sub>), y alquinoxí (C<sub>2-4</sub>).

- 5 (34) R<sub>2</sub> es un grupo piridilo o pirazinilo que se sustituye por 2 o 3 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición para y uno de los sustituyentes se localiza en la posición orto del grupo piridilo o pirazinilo relacionado con el ligador de amida y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo, que consiste de ciano, amino, halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxilo, oxo, alcoxi (C<sub>1-4</sub>) y halógeno-alcoxi (C<sub>1-4</sub>),
- 10 (35) R<sub>2</sub> es un grupo piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo que se sustituye por 2 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición para y uno de los sustituyentes se localiza en la posición orto del grupo piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo relacionado con el ligador de amida y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo, que consiste de ciano, amino, halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxilo, oxo, alcoxi (C<sub>1-4</sub>) y halógeno-alcoxi (C<sub>1-4</sub>).
- 15 (36) R<sub>2</sub> es un grupo piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo que se sustituye por 2 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición para y uno de los sustituyentes se localiza en la posición orto del grupo piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo relacionado con el ligador de amida y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo, que consiste de ciano, amino, fluoro, bromo, cloro, hidroxilo, oxo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.
- (40) R<sub>4</sub> es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), alquilo (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), alqueno (C<sub>2-4</sub>), o alquino (C<sub>2-4</sub>).
- 20 (41) R<sub>4</sub> es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>), o halógeno-alcoxi (C<sub>1-4</sub>).
- (42) R<sub>4</sub> es hidrógeno o halógeno.
- (43) R<sub>4</sub> es hidrógeno.
- (44) R<sub>4</sub> es fluoro.
- 25 (45) R<sub>5</sub> es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), alquino (C<sub>1-4</sub>)-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), alqueno (C<sub>2-4</sub>), o alquino (C<sub>2-4</sub>).
- (46) R<sub>5</sub> es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>), o halógeno-alcoxi (C<sub>1-4</sub>).
- (47) R<sub>5</sub> es hidrógeno o halógeno.
- 30 (48) R<sub>5</sub> es hidrógeno, o fluoro.
- (49) R<sub>5</sub> es halógeno.
- (50) R<sub>5</sub> es fluoro;
- (51) R<sub>5</sub> es hidrógeno.
- 35 (52) R<sub>6</sub> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxilo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>), mercapto-alquilo (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>), amino-alquilo (C<sub>1-4</sub>), alquilo (C<sub>1-4</sub>)-amino-alquilo (C<sub>1-4</sub>), dialquilo (C<sub>1-4</sub>)-amino-alquilo (C<sub>1-4</sub>), alqueno (C<sub>2-4</sub>), o alquino (C<sub>2-4</sub>).
- (53) R<sub>6</sub> es alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxilo-alquilo (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>), mercapto-alquilo (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>), amino-alquilo (C<sub>1-4</sub>), alquilo (C<sub>1-4</sub>)-amino-alquilo (C<sub>1-4</sub>), dialquilo (C<sub>1-4</sub>)-amino-alquilo (C<sub>1-4</sub>), alqueno (C<sub>2-4</sub>), o alquino (C<sub>2-4</sub>).
- 40 (54) R<sub>6</sub> es alquilo (C<sub>1-3</sub>) o halógeno-alquilo (C<sub>1-3</sub>).
- (55) R<sub>6</sub> es alquilo (C<sub>1-3</sub>) o fluoro-alquilo (C<sub>1-3</sub>).
- (56) R<sub>6</sub> es metilo, fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo.
- (67) cualquiera

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

o

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

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

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

(69) cualquiera

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

o

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, tomados en conjunto, son oxo o -CR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>-CR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>-

en donde R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub> y R<sub>19</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro;

- 15 (70) cualquiera

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

o

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, tomados en conjunto, son oxo;

- 20 (71) cualquiera

cada uno de R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, metilo y etilo;

o

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, tomados en conjunto, son oxo;

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

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

(74) R<sub>11</sub> es alquilo (C<sub>1-3</sub>), y R<sub>12</sub> es halógeno-alquilo (C<sub>1-3</sub>);

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

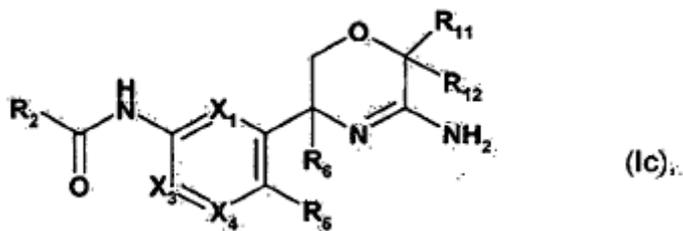
- 30 (76) cada uno de R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo;

(77) R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> es hidrógeno;

(78) R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, tomados en conjunto, son oxo;

- 35 El experto en la técnica entendería que las realizaciones (3) a (78) se pueden utilizar de forma independiente, colectiva o en cualquier combinación o sub-combinación para el límite del alcance de la invención como se describió anteriormente en relación con compuestos de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id o Ie.

En otra realización, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula Ic



en la que

X<sub>1</sub> es CH o N;

5 X<sub>3</sub> es CH o N;

X<sub>4</sub> es R<sub>4</sub> o N;

en donde uno y no más de uno de X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> es N;

10 R<sub>2</sub> es un grupo piridilo o pirazinilo que se sustituye opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxilo, oxo, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), alquenoilo (C<sub>2-4</sub>), alquinoilo (C<sub>2-4</sub>), alquenoilo (C<sub>2-4</sub>), y alquinoilo (C<sub>2-4</sub>);

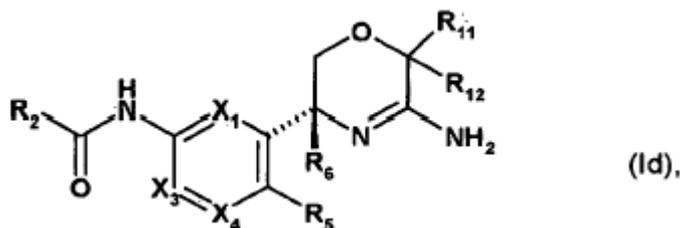
R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno, o halógeno;

15 R<sub>6</sub> es alquilo (C<sub>1-3</sub>) o fluoro-alquilo (C<sub>1-3</sub>); y

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización adicional, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula



20

en la que

X<sub>1</sub> es CH o N;

X<sub>3</sub> es CH o N;

X<sub>4</sub> es CR<sub>4</sub> o N;

25 en donde uno y no más de uno de X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> es N;

R<sub>2</sub> es un grupo piridilo o pirazinilo que se sustituye por 2 o 3 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición para y uno de los sustituyentes se localiza en la posición orto del grupo piridilo o pirazinilo relacionado con el ligador de amida y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo, que

consiste de ciano, amino, halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxilo, oxo, alcoxi (C<sub>1-4</sub>) y halógeno-alcoxi (C<sub>1-4</sub>);

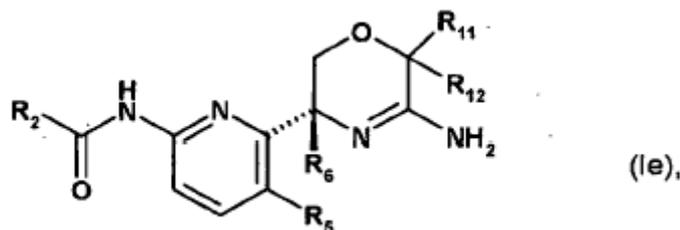
R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno, o halógeno;

R<sub>6</sub> es metilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo; y

- 5 cada uno de R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización adicional, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula



- 10 en la que

R<sub>2</sub> es un grupo piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo que se sustituye por 2 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición para y uno de los sustituyentes se localiza en la posición orto del grupo piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo relacionado con el ligador de amida y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo, que consiste de ciano, amino, fluoro, bromo, cloro, hidroxilo, oxo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

- 15

R<sub>5</sub> es hidrógeno o fluoro;

R<sub>6</sub> es metilo, fluorometilo o difluorometilo; y

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

- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la invención se relaciona con un compuesto de la invención que se selecciona de:

Ácido 5-Bromo- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]-oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;

Ácido 5-Cloro- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2- il] - amida;

Ácido 5-Bromo- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2- il] - amida;

- 25 Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin- 2-il] - amida;

Ácido 4,6-Dideutero-5-cloro-3-trideuterometil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;

- 30 Ácido 5-Tiocarbamoil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2- il] - amida;

Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluoro-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin- 3-il)-piridin-2-il] - amida;

- Ácido 5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin- 3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- 5    Ácido 4,6-Dideutero-5-cloro-3-trideuterometil- piridina -2- carboxílico [4-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 5-Cloro- piridina-2- carboxílico [4-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2- il] - amida;
- Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [4-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin- 3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- 10    Ácido 5-Bromo- piridina-2- carboxílico [5-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-6-cloro-piridin-3- il] - amida;
- Ácido 3-Amino-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin- 3-il)-piridin-2-il] - amida;
- 15    Ácido 3-Cloro-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin- 3-il)-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 5-Cloro-4,6-dideuterio-3-trideuteriometil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil- 3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 5-Bromo-3-cloro- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin- 3-il)-piridin-2-il] - amida;
- 20    Ácido 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 3-Cloro-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin- 3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- 25    Ácido 5-metoxi-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin- 3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 3-Amino-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin- 3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- 30    Ácido 5-Difluorometoxi-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 3-Cloro-5-difluorometoxi- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- 35    Ácido 3,5-Dicloro- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)- 5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 5-Fluorometoxi-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 5-Metil-pirazina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5- fluoro-piridin-2-il] amida;
- 40    Ácido 3-Cloro-5-trifluorometil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;

Ácido 3-Cloro-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [4-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin- 3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;

Ácido 3-Cloro-5-difluorometoxi- piridina-2- carboxílico [4-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;

5      Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [4-(5-amino-6,6-bis-fluorometil-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin- 3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;

Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amino-3-difluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5- fluoro-piridin-2-il] - amida;

10     Ácido 3-Cloro-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3-difluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5- fluoro-piridin-2-il] - amida;

Ácido 3,5- dimetil-pirazina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3- il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;

Ácido 3-Amino-5-(3-fluoro-propoxi)-pirazina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;

15     Ácido 3-Amino-5-(2-metoxi-etil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-2- carboxílico [6-((5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil- 3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;

Ácido 3-amino-5-trifluorometil-pirazina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;

20     Ácido 3-Amino-5-(2,2-difluoro-etil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil- 3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;

Ácido 4-Cloro-1-difluorometil-1H-pirazol -3- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;

Ácido 6-Cloro-1-(2,2-difluoro-etil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-5- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil- 3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida; y

25     Ácido 6-Cloro-1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-5- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil- 3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, la invención se relaciona con un compuesto de la invención que se selecciona de:

Ácido 5-Bromo- piridina-2- carboxílico [6-((R)-5-amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4] -oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;

30     Ácido 5-Cloro- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2- il] - amida;

Ácido 5-Bromo- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2- il] - amida;

Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin- 2-il] - amida;

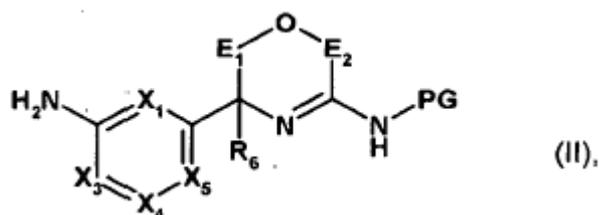
35     Ácido 4,6-Dideutero-5-cloro-3-trideuterometil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;

Ácido 5-Tiocarbamoil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2- il] - amida;

Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluoro-metil-3,6-dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;

- Ácido 5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-((3S,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin- 3-il)-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin- 3-il)-piridin-2-il] - amida;
- 5    Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluoro-metil-3,6-dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-((3S,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- 10    Ácido 4,6-Dideutero-5-cloro-3-trideuterometil- piridina -2- carboxílico [4-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 5-Cloro- piridina-2- carboxílico [4-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2- il] - amida;
- Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [4-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- 15    Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [4-((3S,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 5-Bromo- piridina-2- carboxílico [5-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-6-cloro-piridin-3- il] - amida;
- Ácido 3-Amino-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;
- 20    Ácido 3-Cloro-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 5-Cloro-4,6-dideuterio-3-trideuteriometil- piridina -2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil- 3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;
- 25    Ácido 5-Bromo-3-cloro- piridina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil- 3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 3-Cloro-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-((3R, 6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- 30    Ácido 5-metoxi-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil- 3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- 35    Ácido 3-Amino-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 3-Cloro-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-((3S,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 5-Difluorometoxi-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- 40    Ácido 3-Cloro-5-difluorometoxi- piridina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;

- Ácido 3,5-Dicloro- piridina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 5-Fluorometoxi-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- 5    Ácido 5-Metil-pirazina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin- 3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 3-Cloro-5-trifluorometil- piridina -2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- 10    Ácido 3-Cloro-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [4-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 3-Cloro-5-difluorometoxi- piridina-2- carboxílico [4-((3S,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [4-((R)-5-amino-6,6-bis-fluorometil-3-metil-3,6-dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- 15    Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-((R)-5-amino-3-difluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-((S)-5-amino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- 20    Ácido 3-Cloro-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-((R)-5-amino-3-difluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 3,5- dimetil-pirazina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 3-Amino-5-(3-fluoro-propoxi)-pirazina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- 25    Ácido 3-Amino-5-(2-metoxi-etil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil- 3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 3-amino-5-trifluorometil-pirazina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- 30    Ácido 3-Amino-5-(2,2-difluoro-etil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil- 3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 4-Cloro-1-difluorometil-1H-pirazol -3- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6- dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 6-Cloro-1-(2,2-difluoro-etil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-5- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil- 3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida; y
- 35    Ácido 6-Cloro-1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-5- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- En un aspecto adicional, la invención se relaciona con un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal, que comprende
- 40    a) la reacción de un compuesto de la fórmula

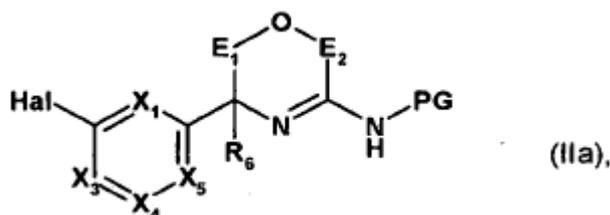


en forma libre o en forma de sal, en la que  $X_1$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $R_6$ ,  $E_1$  y  $E_2$  son como se define para la fórmula I y PG es un grupo protector, con un compuesto de la fórmula

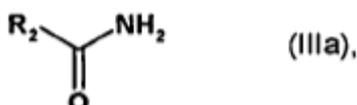


5 en la que  $R_2$  es como se define para la fórmula I y L es un grupo saliente, por ejemplo un grupo hidroxilo, en forma libre o en forma de sal,

b) la reacción de un compuesto de la fórmula

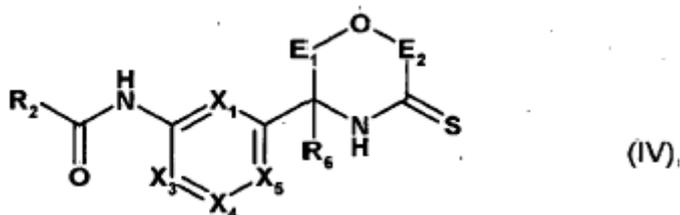


10 en forma libre o en forma de sal, en la que  $X_1$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $R_6$ ,  $E_1$  y  $E_2$  son como se define para la fórmula I, Hal es halógeno, por ejemplo bromo, y PG es un grupo protector, con un compuesto de la fórmula



en la que  $R_2$  es como se define para la fórmula I, en forma libre o en forma de sal,

c) la reacción de un compuesto de la fórmula



15 en la que  $X_1$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $R_2$ ,  $R_6$ ,  $E_1$  y  $E_2$  son como se define para la fórmula I, en forma libre o en forma de sal, con amoniaco,

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

e) la escisión de cualquier grupo protector opcionalmente presente y

f) la recuperación del compuesto obtenible de esta manera de la fórmula I en forma libre o en forma de sal.

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

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

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

En más detalle, la reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III) como se describe en la etapa a) se puede llevar a cabo en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, por ejemplo 1-hidroxí-7-azabenzotriazol, un agente de activación adecuado, por ejemplo cloruro de 4-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, una base adecuada, por ejemplo diisopropiletilamina, un solvente adecuado, por ejemplo, 10 dimetilformamida, y a una temperatura adecuada, por ejemplo, 0 a 50°C, más adecuadamente 0 a 25°C.

En más detalle, la reacción de un compuesto de la fórmula (IIa) con un compuesto de la fórmula (IIIa) como se describe en la etapa b) se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, tris (dibencilideno- acetona)di- paladio, un ligando adecuado, por ejemplo Xanthphos, una base adecuada, por ejemplo 15 carbonato de cesio, un solvente adecuado, por ejemplo, 1,4- dioxano, y a una temperatura adecuada, por ejemplo 10 a 100°C, mas adecuadamente 30 a 85°C.

En más detalle, la reacción de un compuesto de la fórmula (IV) con amoniaco como se describe en la etapa c) se puede llevar a cabo en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo, metanol, y a una temperatura adecuada, por ejemplo, 0 a 50°C, más adecuadamente 0 a 30°C.

20 Los compuestos de la fórmula I también se pueden preparar mediante procesos adicionales, cuyos procesos son aspectos adicionales de la invención, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

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

25 Los compuestos de la fórmula I, en forma libre, forma de sal, o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en adelante a menudo denominados como "agentes de la invención", exhiben propiedades farmacológicas valiosas, cuando se prueban in vitro o in vivo, y por lo tanto pueden ser útiles en medicamentos, en terapia o para uso como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos herramienta.

30 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 afección, enfermedad o trastorno que involucra el procesamiento por dichas enzimas, especialmente la generación de beta- amiloide y la posterior agregación en oligómeros y fibrillas, y la pérdida de la masa y/o función de células β.

Las propiedades de inhibición de un agente de la invención hacia las proteasas se pueden evaluar en pruebas como se describe mas adelante.

35 Prueba 1: Inhibición de BACE-1 humana

La BACE-1 recombinante (dominio extracelular, expresado en baculovirus y purificado utilizando métodos estándar) en concentraciones de 0.1 a 10 nM se incuba con el compuesto de prueba en varias concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en 10 a 100 mM regulador de acetato, pH 4.5, que contiene CHAPS al 0.1%. El sustrato peptídico desactivado con fluorescencia sintético, derivado de la secuencia de APP y que contiene un par adecuado 40 de fluoróforo- desactivador, se agrega a una concentración final de 1 a 5 μM, y el aumento en fluorescencia se registra en una longitud de onda de excitación/emisión adecuada en un espectrofluorímetro durante 5 a 30 minutos en intervalos de 1 minuto. Los valores IC<sub>50</sub> se calculan a partir del porcentaje de inhibición de actividad de BACE-1 en función de la concentración del compuesto de prueba.

Prueba 2: Inhibición de BACE-2 humana

45 La BACE-2 recombinante (dominio extracelular, expresado en baculovirus y purificado utilizando métodos estándar) a concentraciones de 0.1 a 10 nM se incuba con el compuesto de prueba a varias concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en regulador de acetato 100 mM, pH 4.5, que contiene CHAPS al 0.1 %. El sustrato peptídico desactivado con fluorescencia sintético, derivado de la secuencia de APP y que contiene un adecuado par de 50 fluoróforo- desactivador, se agrega a una concentración final de 1 a 5 μM, y el aumento en fluorescencia se registra a una longitud de onda de excitación/emisión adecuada en un espectrofluorímetro de microplacas durante 5 a 30

minutos en intervalos de 1 minuto. Los valores IC<sub>50</sub> se calculan a partir del porcentaje de inhibición de actividad de BACE-2 en función de la concentración del compuesto de prueba.

Prueba 3: Inhibición de catepsina D humana

5 La catepsina D recombinante (expresada como procatepsina D en baculovirus, purificada con métodos estándar y activada por incubación en regulador de formiato de sodio pH 3.7) se incuba con el compuesto de prueba a varias concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en formiato de sodio o regulador de acetato de sodio a un pH adecuado dentro del rango de pH de 3.0 a 5.0. El sustrato peptídico sintético Mca- Gly- Lys- Pro- Ile- Leu- Phe- Phe- Arg- Leu- Lys (DNP)- D- Arg- NH<sub>2</sub> se agrega a una concentración final de 1 a 5 μM, y el aumento en fluorescencia se registra a 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 IC<sub>50</sub> se calculan a partir del porcentaje de inhibición de actividad de catepsina D en función de la concentración del compuesto de prueba.

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

15 Células de ovario de hámster chino se transfectan con el gen humano para proteína precursora amiloide. Las células sembraron a una densidad de 8000 células/pozo en placas de microtitulación de 96 pozos y se cultivaron durante 24 horas medio de cultivo celular DMEM que contiene FCS al 40%. El compuesto de prueba se agrega a las células a diferentes concentraciones, y las células se cultivan durante 24 horas en presencia del compuesto de prueba. Los sobrenadantes se recolectan, y la concentración del péptido amiloide 1-40 se determina utilizando técnicas de inmunoensayo de la técnica, por ejemplo un ELISA intercalado, inmunoensayo de fluorescencia homogénea resuelta en tiempo (HTRF), o inmunoensayo de electroquimioluminiscencia. La potencia del compuesto se calcula a partir del porcentaje de inhibición de la liberación del péptido amiloide en función de la concentración del compuesto de prueba.

Los agentes de la invención se probaron en por lo menos una de las pruebas descritas anteriormente.

Los compuestos de los Ejemplos muestran los siguientes valores de IC<sub>50</sub> promedio, en la Prueba 1 descrita anteriormente:

25

Tabla 1

Ejemplo	BACE-1 IC <sub>60</sub> [μM]	Ejemplo	BACE-1 IC <sub>50</sub> [μM]
1	0.39	2	0.79
3	2.6	4	1.6
5	0.27	6	0.55
7	2.1	8	0.005
9	6.2	10	0.039
11	0.004	12	0.49
13	3.7	14	8.1
15	>10	16	0.082
17	7.6	18	0.14
19	0.043	20	0.01
21	0.031	22	0.013
23	1.2	24	0.006
25	0.093	26	0.4

## ES 2 576 182 T3

Ejemplo	BACE-1 IC <sub>60</sub> [μM]	Ejemplo	BACE-1 IC <sub>50</sub> [μM]
27	0.011	28	1.1
29	0.026	30	0.025
31	0.007	32	0.045
33	0.82	34	0.007
35	0.15	36	0.41
37	0.38	38	0.033
39	1.5	40	0.042
41	0.23	42	0.2
43	1.2	44	0.04
45	>10	46	0.01
47	>10	48	7.3

Los compuestos de los Ejemplos muestran los siguientes valores IC<sub>50</sub> promedio en la prueba 2 descrita anteriormente:

Tabla 2

Ejemplo	BACE-2 IC <sub>50</sub> [μM]	Ejemplo	BACE-2 IC <sub>50</sub> [μM]
1	0.26	2	0.36
3	1.4	4	1.7
5	1	6	0.24
7	8.7	8	0.02
9	9.9	10	0.1
11	0.012	12	1.3
13	1.5	14	4.8
15	>10	16	0.055
17	4.2	18	0.13
19	0.082	20	0.041
21	0.008	22	0.005
23	> 10	24	0.01
25	0.015	26	6.4

## ES 2 576 182 T3

Ejemplo	BACE-2 IC <sub>50</sub> [μM]	Ejemplo	BACE-2 IC <sub>50</sub> [μM]
27	0.012	28	1.9
29	0.024	30	0.024
31	0.001	32	0.007
33	0.33	34	0.03
35	0.12	36	0.28
37	0.43	38	0.16
39	6.5	40	0.17
41	0.13	42	1.0
43	>10	44	0.18
45	>10	46	0.005
47	5.4	48	>10

Los compuestos de los Ejemplos muestran los siguientes valores IC<sub>50</sub> promedio en la prueba 4 descrita anteriormente:

Tabla 3

Ejemplo	Liberación de Amiloide-β1-40 IC <sub>50</sub> [μM]	Ejemplo	Liberación de Amiloide-β1-40 IC <sub>50</sub> [μM]
1	0.041	2	0.058
3	0.14	4	0.098
5	0.04	6	0.063
7	0.64	8	0.006
9	1.9	10	0.017
11	0.002	12	0.28
13	0.55	14	0.66
15	NT	16	0.077
17	4.8	18	0.015
19	0.048	20	0.005
21	0.11	22	0.029
23	0.7	24	0.003
25	0.076	26	0.28

Ejemplo	Liberación de Amiloide-β1-40 IC <sub>50</sub> [μM]	Ejemplo	Liberación de Amiloide-β1-40 IC <sub>50</sub> [μM]
27	0.005	28	NT
29	0.024	30	0.024
31	0.01	32	0.026
33	0.13	34	0.003
35	0.14	36	0.41
37	0.083	38	0.005
39	0.29	40	0.012
41	0.161	42	0.072
43	0.37	44	0.03
45	3.6	46	NT
47	NT	48	NT

NT = No Probado

- 5 Como se utiliza aquí, el término “portador farmacéuticamente aceptable” incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, antimicóticos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, y similares, y combinaciones de los mismos, como se conocería por aquellos expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington’s Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Salvo en la medida que cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en composiciones terapéuticas o farmacéuticas.
- 10 El término una “cantidad terapéuticamente efectiva” de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de enzima o proteína, o la mejora de síntomas, alivio de afecciones, retraso o retardo de la progresión de la enfermedad o prevención de una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para (1) por lo menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una afección o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por BACE-1 o (ii) asociada con actividad de BACE-1, o (iii) caracterizada por actividad (normal o anormal) de BACE-1, o (2) reducir o inhibir la actividad de BACE-1. En otra realización no limitante, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula o tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es efectiva para por lo menos parcialmente reducir o inhibir la actividad de BACE- 1. El significado del término “una cantidad terapéuticamente efectiva” como se ilustra en las realizaciones anteriores para BACE-1 también se aplica por los mismos medios a cualesquier otras proteínas /péptidos/enzimas relevantes, tal como BACE-2, o catepsina D.
- 25 Como se utiliza aquí, el término “sujeto” se refiere a un animal. Normalmente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a por ejemplo, primates (por ejemplo, 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.
- 30 Como se utiliza aquí, el término “inhibir”, “inhibición” o “que inhibe” se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

5 Como se utiliza aquí, el término “tratar”, “que trata” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o por lo menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En aún otra realización “tratar” “que trata” o “tratamiento” se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos.

Como se utiliza aquí, 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 que cualesquier síntomas de la enfermedad o trastorno sean evidentes.

10 Como se utiliza aquí, un sujeto esta “en necesidad de” un tratamiento sí el sujeto se beneficia biológicamente, médicamente o en la calidad de vida a partir de dicho tratamiento.

Como se utiliza aquí, el término un “agente” de la invención se utiliza de forma intercambiable con el término “compuesto” de la invención y no tiene ninguna diferencia en el significado del mismo.

15 Como se utiliza aquí, el término “un”, “uno”, “el” y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se deben interpretar que cubren el singular y el plural a menos que se indique aquí lo contrario o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje de ejemplo (por ejemplo, “tal como”) proporcionado aquí solo tiene el propósito para ilustrar mejor la invención y no supone una limitación en el alcance de la invención de otra manera reivindicada.

20 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 sicóticos, psiquiátricos, neurológicos o vasculares incapacitantes, por ejemplo, de una afección, enfermedad o trastorno del sistema nervioso, en el que la generación o agregación del beta-amiloide cumple una función, por ejemplo deterioro cognitivo leve, deterioro de la memoria, neuropatía amiloide, neuropatía periférica y enfermedad de Alzheimer.

25 Para las indicaciones anteriormente mencionadas, la dosificación apropiada variará dependiendo de por ejemplo, el compuesto empleado como ingrediente farmacéutico activo, el anfitrión, el modo de administración, la naturaleza y severidad de la afección, enfermedad o trastorno o el efecto deseado. Sin embargo, en general, se indican resultados satisfactorios en animales que se obtienen a una dosificación diaria de aproximadamente 0.1 a 100, preferiblemente desde 1 a aproximadamente 50, mg/kg de peso corporal del animal. En los mamíferos más grandes, por ejemplo humanos, una dosificación diaria indicada está en el rango desde 0.5 hasta aproximadamente 2000, preferiblemente desde 2 hasta 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.

30

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

35 En otro aspecto adicional, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención como ingrediente farmacéutico activo en asociación con por lo menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, en asociación con otras sustancias auxiliares, tales como inhibidores de enzimas del citocromo P450, agentes que previenen la degradación de ingredientes farmacéuticos activos por el citocromo P450, agentes que mejoran o aumentan la farmacocinética de los ingredientes farmacéuticos activos, agentes que mejoran o aumentan de la biodisponibilidad de los ingredientes farmacéuticos activos, y así sucesivamente, por ejemplo, el jugo de pomelo, ketoconazol o, preferiblemente, ritonavir. Dicha composición se puede fabricar de manera convencional, por ejemplo, al mezclar sus componentes. Las formas de dosificación unitaria contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 1000, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg de un agente de la invención.

40

45 Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en una forma sólida (que incluye sin limitación cápsulas, comprimidos, pastillas, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (que incluye, sin limitaciones, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes o agentes reguladores, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificadores y reguladores, etc.

50 Normalmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

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

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

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de aluminio magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirolidona, si se desea

5 d) desintegrantes, por ejemplo, almidón, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes.

Los comprimidos pueden ser recubiertos con película o recubiertos entéricos de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

10 Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, comprimidos oblongos, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio, agentes de granulación y agentes desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico, agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, 15 gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos son recubiertos o no por técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta manera una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. 20 25

30 Ciertas composiciones inyectables son soluciones acuosas isotónicas o suspensiones, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y reguladores. Adicionalmente, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos de mezclado, granulación o recubrimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

35 Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un portador adecuado. Los portadores adecuados para administración transdérmica incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del anfitrión. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente, una barrera de control de 40 velocidad para suministrar el compuesto en la piel del anfitrión a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo prolongado de tiempo y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

45 Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo ojos y piel, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones para pulverizar, por ejemplo, para el suministro en forma de aerosol o similares. Dichos sistemas de liberación tópica, en particular, serán apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico de cremas, lociones, rociadores, de protección solar etc. Por lo tanto, son particularmente adecuados para uso en formulaciones tópicas, que incluyen formulaciones cosméticas, bien conocidas en el estado de la técnica. Dichas composiciones pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de tonicidad, reguladores y conservantes.

50 Como se utiliza aquí, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o una aplicación intranasal. Se pueden liberar de forma conveniente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mezclada, por ejemplo, con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado.

La presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

5 Las composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan una baja humedad y condiciones de baja humectación o baja humedad. Se puede preparar una composición farmacéutica anhidra y almacenar de tal manera que se mantiene su naturaleza anhidra. En consecuencia, las composiciones anhidras se empaquetan utilizando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidas en equipos de formulación adecuados. Ejemplos de empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de 10 dosis unitarias (por ejemplo, frascos), empaques blister, y empaques en tira.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad mediante la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Dichos agentes, que se mencionan aquí como “estabilizadores”, incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes como el ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores de sal, etc.

15 De acuerdo lo anterior, en un aspecto adicional, la invención se relaciona con un agente de la invención para su uso como medicamento, por ejemplo, para el tratamiento o prevención de una afección, enfermedad o trastorno neurológico, en el que la generación o agregación del beta- amiloide cumple una función. En una realización, la invención se relaciona con un agente de la invención para uso en el tratamiento o prevención de enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve.

20 Un agente de la invención se puede administrar como solo un ingrediente farmacéutico activo o como una combinación con por lo menos otro ingrediente farmacéutico activo efectivo, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno neurológico, en el que la generación o agregación del beta- amiloide cumple una función. Dicha combinación farmacéutica puede estar en forma de dosificación unitaria, cuya forma de dosificación unitaria comprende una cantidad predeterminada de cada uno de por lo menos dos componentes 25 activos en asociación con por lo menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, la combinación farmacéutica puede estar en forma de un paquete que comprende por lo menos dos componentes activos por separado, por ejemplo un paquete o dispositivo dispensador adaptado para administración concomitante o separada de por lo menos dos componentes activos, en los que estos componentes activos se disponen por separado. En un aspecto adicional, la invención se relaciona con combinaciones farmacéuticas.

30 Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención se relaciona con una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de la invención y una segunda sustancia de fármaco, para administración simultánea o secuencial.

35 En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un agente de la invención y por lo menos un agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección tal como enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención y otro agente terapéutico. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

40 En una realización, la invención proporciona un equipo que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, por lo menos una de las cuales contiene un agente de la invención. En una realización, el equipo comprende un medio para retener por separado dichas composiciones, como un recipiente, botella dividida o un empaque en lámina dividido. Un ejemplo de dicho equipo es un empaque blister, que normalmente se utiliza para el empaque de comprimidos, cápsulas y similares. Se puede utilizar el equipo de la invención para administrar formas 45 de dosificación diferentes, por ejemplo, por vía oral y parenteral, para administración de las composiciones por separado en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas entre sí. Para facilitar el cumplimiento, el equipo de la invención comprende normalmente instrucciones para administración.

50 En las terapias de combinación de la invención, el agente de la invención y el otro agente terapéutico se pueden fabricar y/o formular por los mismos o diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro terapéutico se pueden reunir en una terapia de combinación: (i) antes de entrega del producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un equipo que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico), (ii) por los propios médicos (o bajo la orientación del médico) poco antes de administración, (iii) en el paciente mismo, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico. En consecuencia, la invención proporciona un agente de la invención para uso en el tratamiento de una 55 enfermedad o afección tal como enfermedad de Alzheimer, en donde el medicamento se prepara para

administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o afección tal como enfermedad de Alzheimer, en donde el medicamento se administra con un agente de la invención.

5 En una realización, la invención se relaciona con un compuesto de la invención en combinación con otro agente terapéutico en donde el otro agente terapéutico se selecciona a partir de:

(a) inhibidores de acetilcolinesterasa, tal como donepezil (Aricept™), rivastigmina (Exelon™) y galantamina (Razadyne™);

(b) antagonistas del glutamato, como la memantina (Namenda™);

10 (c) medicamentos antidepresivos para bajo estado de ánimo e irritabilidad, así como citalopram (Celexa™), fluoxetina (Prozac™), paroxeina (Paxil™), sertralina (Zoloft™) y trazodona (Desyrel™);

(d) ansiolíticos para ansiedad, agitación nerviosa, conductas disruptivas verbales y resistencia, tal como lorazepam (Ativan™) y oxazepam (Serax™);

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

(f) estabilizadores de ánimo, tales como carbamazepina (Tegretol™) y divalproex (Depakote™);

(g) agonistas nicotínicos alfa-7;

(h) antagonistas de mGluR5;

(i) agonistas H3, y

20 (j) vacunas de terapia amiloide.

Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende;

i) un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

ii) por lo menos un compuesto seleccionado de:

a) inhibidores de acetilcolinesterasa,

25 b) antagonistas de glutamato,

c) medicamentos antidepresivos,

d) ansiolíticos,

e) medicamentos antipsicóticos,

f) estabilizadores del ánimo,

30 g) agonistas nicotínicos alfa-7,

h) antagonistas de mGluR5,

i) agonistas H3, y

j) vacunas para 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 puede 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 Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan.

#### Abreviaturas

aq.	Acuoso
anhy.	Anhidro
Boc	tert-butoxicarbonilo
Boc <sub>2</sub> O	bicarbonato de di-tert-butilo
t-Bu	tert-butilo
t-BuOH	tert-butanol
conc.	concentrado
(1 R)-(-)-10-CSA	ácido (1 R)-(-)-10-Canfor sulfónico
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetil amino piridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electrorrociado
ETA	etanol/ amoniaco ac. conc. 95/5
Et <sub>3</sub> N	triethylamina
Et <sub>2</sub> O	éter de dietilo
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	hora(s)
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto desempeño

LC	cromatografía líquida
MeOH	metanol
min	minuto(s)
MS	espectrometría de masas
NEt <sub>3</sub>	triethylamina
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
org	orgánico
Rf	factor de retención
ROESY	espectroscopia de Efecto giratorio-Frame Overhauser
Rt	tiempo de retención (min)
rt	temperatura ambiente
soln.	Solución
TBDMS	butil terciario dimetil silil
TBME	tert-butil-metil-éter
TFAA	ácido trifluoroacético anhídrido
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa delgada
UPLC	cromatografía líquida de ultra desempeño
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

#### Metodología de RMN

5 Los espectros protónicos se registran en un espectrómetro Bruker UltraShield de 400 MHz a menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm con relación al metano1 ( $\delta$  3.31), sulfóxido de dimetilo ( $\delta$  2.50), o cloroformo ( $\delta$  7.29). Una pequeña cantidad de la muestra seca (2-5 mg) se disuelve en un solvente deuterado apropiado (0.7 mL). El acuíñamiento se automatiza y los espectros se obtienen de acuerdo con el procedimiento normal.

#### Información de Cromatografía General

##### Método HPLC H1 (R<sub>tH1</sub>):

Dimensiones de columna HPLC:	3.0 X 30 mm
Tipo de columna HPLC:	Zorbax SB-C18, 1.8 $\mu$ m
Eluyente HPLC:	A) agua + 0.05 % de volumen de TFA; B) ACN + 0.05 % de volumen de TFA
Gradiente de HPLC:	30-100% de B en 3.25 min, flujo = 0.7 ml/min

## ES 2 576 182 T3

### Método HPLC H2 (R<sub>tH2</sub>):

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

### Método LCMS H3 (R<sub>tH3</sub>):

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

### Método UPLCMS H4 (R<sub>tH4</sub>):

Dimensiones de columna HPLC:	2.1 X 50 mm
Tipo de columna HPLC:	Acquity UPLC HSS T3, 1.8 µm
Eluyente HPLC:	A) agua + 0.05 % de volumen de ácido fórmico + acetato de amonio 3.75 mM B) ACN + 0.04 % de volumen de ácido fórmico
Gradiente de HPLC:	2-98 % B in 1.4 min, 98% B 0.75 min, flujo = 1.2 ml/min
Temperatura de columna HPLC:	50°C

### Método UPLCMS H5 (R<sub>tH5</sub>):

Dimensiones de columna HPLC:	2.1 X 50 mm
Tipo de columna HPLC:	Acquity UPLC HSS T3, 1.8 µm
Eluyente HPLC:	A) agua + 0.1 % de volumen de ácido fórmico, B) ACN + ácido fórmico al 0.1%
Gradiente de HPLC:	10-95% B in 1.5 min, 1.0 min 95% B, flujo= 1.2 ml/min
Temperatura de columna HPLC:	50°C

### Método LCMS H6 (R<sub>tH6</sub>):

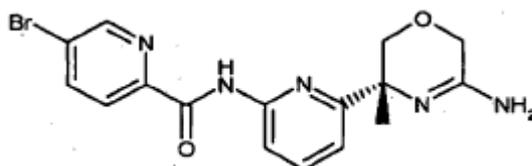
Dimensiones de columna HPLC:	2.1 X 30 mm
------------------------------	-------------

## ES 2 576 182 T3

Tipo de columna HPLC:	Ascentis Express C18, 2.7 µm
Eluyente HPLC:	A) agua + 0.05 % de volumen de ácido fórmico + 0.05 acetato de amonio, B) ACN + 0.04 % de volumen de ácido fórmico
Gradiente de HPLC:	2-98 % B in 1.4 min, 0.75 min 98% B, flujo = 1.2 ml/min
Temperatura de columna HPLC:	50°C
Método LCMS H7 (R <sub>tH7</sub> ):	
Dimensiones de columna HPLC:	4.0 X 20 mm
Tipo de columna HPLC:	Mercury MS Synergi, 2 µm
Eluyente HPLC:	A) agua + 0.1 % de volumen de ácido fórmico, B) ACN
Gradiente de HPLC:	0.5 min 30% B, 30-95% B in 1 min, 0.9 min 95% B, flujo = 2.0 ml/min
Temperatura de columna HPLC:	30°C
Método LCMS H8 (R <sub>tH8</sub> ):	
Dimensiones de columna HPLC:	4.0 X 20 mm
Tipo de columna HPLC:	Mercury MS Synergi, 2 µm
Eluyente HPLC:	A) agua + 0.1 % de volumen de ácido fórmico, B) ACN
Gradiente de HPLC:	0.5 min 70% B, 70-100% B in 1 min, 0.9 min 100% B, flujo = 2.0 ml/min
Temperatura de columna HPLC:	30°C
Método HPLC H9 (R <sub>tH9</sub> ):	
Dimensiones de columna HPLC:	4.6 x 150 mm
Tipo de columna HPLC:	Zorbax XDB-C18, 5 µm
Eluyente HPLC:	A) agua + 0.01 Vol.-% TFA; B) ACN / MeOH 1:1
Gradiente de HPLC:	1 min 30% B, 30-100% B en 5 min, 100-30% B en 4 min, flujo = 1.0 ml / min
Temperatura de columna HPLC:	40°C
Método HPLC H10 (R <sub>tH10</sub> ):	
Dimensiones de columna HPLC:	4.6 x 150 mm
Tipo de columna HPLC:	Zorbax XDB-C18, 5 µm
Eluyente HPLC:	A) agua + 0.01 Vol.-% TFA; B) ACN / MeOH 1:1

Gradiente de HPLC:	1 min 5% B, 5-100% B en 5 min, 100-5% B en 4 min, flujo = 1.0 ml / min
Temperatura de columna HPLC:	40°C
Método HPLC H10 (Rt <sub>H11</sub> ):	
Dimensiones de columna HPLC:	3.0 x 30 µm
Tipo de columna HPLC:	Zorbax SB-C18, 1.8 µm
Eluyente HPLC:	A) agua + 0.05 Vol.-% TFA; B) ACN + 0.05 Vol.-% TFA
Gradiente de HPLC:	70 - 100 % B en 3.25 min, flujo = 0.7 ml / min
Método HPLC H10 (Rt <sub>H12</sub> ):	
Dimensiones de columna HPLC:	3.0 x 30 µm
Tipo de columna HPLC:	Zorbax SB-C18, 1.8 mm
Eluyente HPLC:	A) agua + 0.05 Vol.-% TFA; B) ACN + 0.05 Vol.-% TFA
Gradiente de HPLC:	80 - 100 % B en 3.25 min, flujo = 0.7 ml / min
Método HPLC H10 (Rt <sub>H13</sub> ):	
Dimensiones de columna HPLC:	3.0 x 30 µm
Tipo de columna HPLC:	Zorbax SB-C18, 1.8 mm
Eluyente HPLC:	A) agua + 0.05 Vol.-% TFA; B) ACN + 0.05 Vol.-% TFA
Gradiente de HPLC:	40 - 100 % B en 3.25 min, flujo = 0.7 ml / min

**Ejemplo 1:** ácido 5-Bromo-piridina-2-carboxílico [6-((R)-5-amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]-oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida



a) 5-(6-Bromo-piridin-2-il)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona

- 5 A una solución de 1-(6-bromo-piridin-2-il)-etanona (CAS 49669-13-8, 8.75 g, 43.7 mmol) y cianuro de potasio (4.27 g, 65.6 mmol) en etanol/agua (40.0/26.7 ml) se agrega carbonato de amonio (21.02 g, 219.0 mmol). La mezcla de reacción se agita en un autoclave a 100°C durante 17 h, luego se diluye con H<sub>2</sub>O, solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. 1M y EtOAc. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae de nuevo con EtOAc, Et<sub>2</sub>O y DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y concentran para dar el compuesto del título como un sólido blanco pálido que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC Rt<sub>H4</sub>= 0.62 min; ESIMS: 270, 272 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.86 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 1.68 (s, 3H).

b) éster de di-tert-butilo de ácido 4-(6-Bromo-piridin-2-il)-4-metil-2,5-dioxo-imidazolidina-1,3- dicarboxílico

- 15 Una solución de 5-(6-bromo-piridin-2-il)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona (22.8 g, 84.4 mmol), Boc<sub>2</sub>O (58.8 ml, 55.3 g, 253.4 mmol) y DMAP (0.516 g, 4.22 mmol) en THF (600 ml) se agita a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentra hasta secado, luego se toma con EtOAc y se filtra a través de sílice. El cartucho de sílice

se lava con EtOAc y THF, los filtrados combinados se concentran para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLC  $R_{tH4}$  = 1.23 min; ESIMS: 470, 472 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.82 (m, 1 H), 7.65 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.60 (s, 9H), 1.30 (s, 9H).

5 c) ácido 2-Amino-2-(6-bromo-piridin-2-il)-propiónico

Una solución de éster de di-tert-butilo de ácido 4-(6-Bromo-piridin-2-il)-4-metil-2,5-dioxo-imidazolidina-1,3-dicarboxílico (31.53 g, 67.0 mmol) en solución de NaOH ac. 2.5 M (215 ml) se somete a reflujo durante 40 h. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc (100ml) y se filtra. Los filtrados se separan y la capa orgánica se lava con H<sub>2</sub>O. Las capas orgánicas combinadas se evaporan hasta secado para dar un sólido que se suspende en MeOH (350 ml) y se agita durante 30 min. La suspensión se filtra y el precipitado blanco se lava con MeOH. Los filtrados se evaporan para dar un sólido naranja pálido que se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLC  $R_{tH4}$  = 0.35-0.37 min; ESIMS: 245, 247 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.60-7.51 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 1.62 (s, 3H).

d) 2-Amino-2-(6-bromo-piridin-2-il)-propan-1-ol

15 A una suspensión de ácido 2-Amino-2-(6-bromo-piridin-2-il)-propiónico (25.5 g, 72.8 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (33.8 ml, 31.8 g, 145.7 mmol) en acetonitrilo (300 ml) y metanol (150 ml) se agrega hidróxido de tetrametilamonio (65.1 ml de una solución ac. al 25%, 182 mmol). Se permite que se agite la reacción a temperatura ambiente durante 6.5 h y se filtra. Los filtrados se lavan con MeOH y CH<sub>3</sub>CN, luego se evaporan para dar un sólido de color naranja que se tritura con DCM y solución salina. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae 3x con DCM. Las fases orgánicas combinadas se concentran para dar ácido 2-(6-bromo-piridin-2-il)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico crudo como una espuma de color marrón pálido (HPLC  $R_{tH4}$  = 0.96-0.97 min, ESIMS: 345, 347 [(M + H)<sup>+</sup>]).

25 A una suspensión de ácido 2-(6-bromo-piridin-2-il)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico (14.1 g, 40.8 mmol) en THF (150 ml) se agrega en forma de porciones NaBH<sub>4</sub> (3.45 g, 90.0 mmol) a 0°C. Se agrega en forma de gotas solución de BF<sub>3</sub>\*Et<sub>2</sub>O (11.39 ml, 12.75 g, 90.0 mmol) durante un periodo de 15 min y se permite que la mezcla de reacción se agite durante 17 h a temperatura ambiente. Con el fin de hacer reaccionar el material de partida restante, se agrega NaBH<sub>4</sub> (1.0 g, 26.43 mmol), y solución de BF<sub>3</sub>\*Et<sub>2</sub>O (3.3 ml, 26.43 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante otras 23 h. Se agrega MeOH y la mezcla de reacción se agita a 80°C durante 30 min, luego se enfría a temperatura ambiente y se filtra. Los filtrados se evaporan para dar una espuma blanca que se pone con EtOAc y solución de NaOH ac. 1 N. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae tres veces con EtOAc. 30 Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y concentran para dar éster de tert-butilo de ácido [1-(6-bromo-piridin-2-il)-2-hidroxi-1-metil-etil]-carbámico en una mezcla con 2-amino-2-(6-bromo-piridin-2-il)-propan-1-ol. Esta mezcla (7.5 g, 9.74 mmol) se rebocilata utilizando Boc<sub>2</sub>O (5.65 ml, 5.31 g, 24.34 mmol) w hidróxido de tetrametilamonio (65.1 ml de una solución ac. al 25%, 182 mmol) en acetonitrilo (100 ml). Después de agitación durante 1.5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se detiene con H<sub>2</sub>O y se diluye con EtOAc. Las fases se separan y la capa acuosa se vuelve a extraer dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y el solvente se elimina para dar un sólido amarillo que se desbocilata sin purificación adicional sobre una escala de 8.1 g utilizando 100 ml de HCl ac. 4N. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 h, se concentra y el residuo se toma con H<sub>2</sub>O y EtOAc. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O. Las fases acuosas combinadas se basifican utilizando solución de NaOH ac. 2N y luego se extraen con EtOAc. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae de nuevo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y concentran para dar 2-amino-2-(6-bromo-piridin-2-il)-propan-1-ol como un sólido incoloro. HPLC  $R_{tH4}$  = 0.35 min; ESIMS: 231, 233 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.73-7.63 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 4.72-4.69 (m, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 2.00 (br s, 2H), 1.26 (s, 3H).

e) N-[1-(6-Bromo-piridin-2-il)-2-hidroxi-1-metil-etil]-2- cloro- acetamida

45 A una solución de 2-amino-2-(6-bromo-piridin-2-il)-propan-1-ol (4.9 g, 21.2 mmol) en DCM (50 ml) se agrega K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.86 g, 42.4 mmol). La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se agrega en forma de gotas cloruro de 2-cloroacetilo (2.55 ml, 3.59 g, 31.8 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y agitar durante 5 h. Se agrega MeOH (20 ml) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con H<sub>2</sub>O y DCM, las fases se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y el solvente se elimina para dar N-[1-(6-bromo-piridin-2-il)-2-hidroxi-1-metil-etil]-2-cloro-acetamida como un aceite de color naranja. HPLC  $R_{tH4}$  = 0.73-0.77 min; ESIMS: 307, 309 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.35 (s, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.68-3.66 (m, 2H), 1.55 (s, 3H).

f) 5-(6-Bromo-piridin-2-il)-5-metil-morfolin-3-ona

A una solución de N-[1-(6-bromo-piridin-2-il)-2-hidroxi-1-metil-etil]-2-cloro-acetamida en tert-butanol (90 ml) se agrega KOtBu y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se detiene con H<sub>2</sub>O y se diluye con EtOAc. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y el solvente se elimina para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. HPLC Rt<sub>H4</sub>= 0.73 min; ESIMS: 271, 273 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.72 (s, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 4.10 (d, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 1.42 (s, 3H).

g) 5-(6-Bromo-piridin-2-il)-5-metil-morfolina-3-tiona

Una mezcla de 5-(6-bromo-piridin-2-il)-5-metil-morfolina-3-ona (4.65 g, 17.15 mmol) y P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (4.57 g, 20.58 mmol) en piridina (60 ml) se agita a 80°C bajo N<sub>2</sub> durante 6 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con HCl ac. 0.5N y EtOAc. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El compuesto del título se obtiene como un sólido amarillo pálido después de cromatografía flash sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc 100:0 a 75:25). HPLC Rt<sub>H4</sub>= 0.89 min; ESIMS: 287, 289 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.15 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 4.44-4.34 (d, 2H), 4.13 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 1.52 (s, 3H).

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

Una mezcla de 5-(6-bromo-piridin-2-il)-5-metil-morfolina-3-tiona (1.4 g, 4.88 mmol) en NH<sub>3</sub>/MeOH 7N (20.89 ml, 146 mmol) se agita a 50°C durante 3 d en un autoclave. La mezcla de reacción se evapora hasta secado y se purifica mediante FC (gradiente ciclohexano:EtOAc 75:25 a 50:50, luego +Et<sub>3</sub>N al 10%, por último MeOH +Et<sub>3</sub>N al 10%) para obtener el compuesto del título crudo que se purifica adicionalmente al lavar con DCM. HPLC Rt<sub>H4</sub>= 0.54 min; ESIMS: 270, 272 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.51 (br s, 2H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.11 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 1.51 (s, 3H).

i) éster de tert-butilo de ácido [5-(6-Bromo-piridin-2-il)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il]-carbámico

Una suspensión de 5-(6-bromo-piridin-2-il)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-ilamina (1.100 g, 4.07 mmol), Boc<sub>2</sub>O (1.229 ml, 1.155 g, 5.29 mmol) y DIPEA (1.067 ml, 0.789 g, 6.11 mmol) en DCM (30 ml) se agita a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluye con H<sub>2</sub>O y DCM. Las fases se separan y la fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran para producir el compuesto del título como un sólido incoloro que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC Rt<sub>H4</sub>= 0.92 min; ESIMS: 370, 372 [(M + H)<sup>+</sup>].

j) Éster de tert-butilo de ácido (+)- y (-)-5-(6-Amino-piridin-2-il)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)- carbámico

Una mezcla de éster de tert-butilo de ácido [5-(6-Bromo-piridin-2-il)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico (986 mg, 2.66 mmol), ciclohexanodimetildiamina (0.420 ml, 379 mg, 2.66 mmol), ascorbato de sodio (211 mg, 1.07 mmol), NaN<sub>3</sub> (1385 mg, 21.31 mmol) y CuI (203 mg, 1.07 mmol) en etanol/agua (22.0/8.8 ml) se desgasifica con N<sub>2</sub> en un baño de hielo seco/EtOH. La mezcla de reacción luego se agita a 45° C durante 4 h. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se filtra a través de hyflo, se enjuaga con EtOAc y se concentra. La cromatografía flash sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc gradiente 0-3 min 100:0, 3-25 min 60:40, 40-52 min 50:50) produce el compuesto del título. HPLC Rt<sub>H4</sub>= 0.60, 0.66 min; ESIMS: 305 [(M - H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.77-7.73 (m, 1H), 6.81-6.76 (m, 2H), 4.71-4.63 (m, 1H), 4.70-4.56 (m, 2H), 4.06-3.96 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

Éster de tert-butilo de ácido 5-(6-amino-piridin-2-il)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico se separa en los enantiómeros puros mediante HPLC quiral preparativo (columna: Chiralpak AS; solvente: n-heptano/etanol/isopropilamina = 80: 12:8; flujo: 70 ml/min; detección a 220 nm). Enantiómero 1: [α]<sub>D</sub> = -138.5° (c=1.00, MeOH). Enantiómero 2: [α]<sub>D</sub> = +141.5° (c=1.03, MeOH). Se utiliza el (-)-Enantiómero 1 para las siguientes etapas, su configuración se asigna (R) en analogía a estructuras similares se las cuales se ha determinado la configuración mediante cristalografía de rayos x.

k) éster de tert- butilo de ácido ((R)-5-{6-[(5-Bromo- piridina-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-carbámico

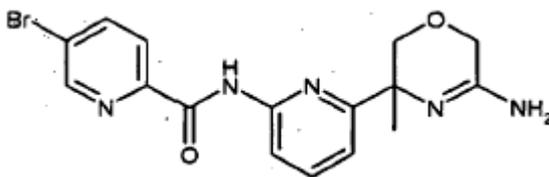
A una solución de ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico (34.5 mg, 0.171 mmol) en DCM (2 ml) se agrega 1-cloro-N,N,2-trimetilpropanilamina (0.045 ml, 45.7 mg, 0.342 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se agrega en forma de gotas a una solución seca de éster de tert-butilo de ácido (-)-5-(6-amino-piridin-2-il)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)- carbámico (enantiómero 1 de la etapa de procedimiento j) anterior, 47.6 mg, 0.155 mmol) y NEt<sub>3</sub> (0.048 ml, 34.6 mg, 0.342 mmol) en DCM (2 ml) a 0°C. La mezcla de reacción

se deja calentar a temperatura ambiente y agitar durante 20 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con DCM y se detiene con H<sub>2</sub>O. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y dos veces se purifican mediante HPLC (Alltech Grom Saphir65 Si 10 mM columna 150x30 mm, gradiente 1 n-heptano:EtOAc 0-1.2 min 85:15, 1.2-9 min 0:100, 9-12 min 0:100, gradiente 2 n-heptano:EtOAc:MeOH 0-1.2 min 47:50:3, 1.2-9min 0:60:40, 9-12min 0:60:40, flujo 50 ml/min, detección 254 nm]. HPLC Rt<sub>H4</sub> = 1.10 min; ESIMS: 490, 492 [(M + H)<sup>+</sup>].

l) ácido 5-Bromo-piridina-2-carboxílico [6-((R)-5-amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]-oxazin-3-il)-piridin-2-il]-amida

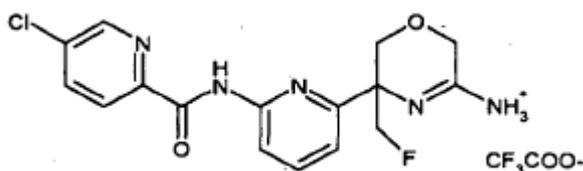
A una solución de éster de tert-butilo de ácido 5-{6-[(5-bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin- 3-il)- carbámico (43 mg, 0.088 mmol) en DCM (270 ml) se agrega TFA (270 µl, 400 mg, 3.51 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se detiene con solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. 1M y se diluye con DCM. Las fases se separan y la fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran, se concentran y se purifican mediante cromatografía flash manual (Gel de sílice desactivado con NH<sub>3</sub>, hexano:DCM:MeOH 10:10:1 luego DCM:MeOH 10:1, luego +NH<sub>3</sub> al 0.1% y por último MeOH +NH<sub>3</sub> al 1%) para producir el compuesto del título como un sólido incoloro. A una solución de la base libre en DCM se agrega 1 eq. De HCl 2N/Et<sub>2</sub>O y la salo de clorhidrato resultante se recolecta. HPLC Rt<sub>H4</sub> = 0.76 min; ESIMS: 390, 392 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.88 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.27-8.24 (m, 1H), 8.24-7.98 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 1.78 (s, 3H).

**Ejemplo 2:** ácido 5-Bromo-piridina-2-carboxílico [6-(5-amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]-oxazin-3-il)-piridin-2-il]-amida



El racemato del Ejemplo 1 se puede preparar mediante un procedimiento análogo a aquel utilizado en el Ejemplo 1 que complementa la síntesis utilizando la mezcla racémica obtenida en la etapa j) del Ejemplo 1 y tiene los mismos datos analíticos.

**Ejemplo 3:** trifluoruro acetato de 5-{6-[(5-Cloro-piridina-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-ilamonio



a) éster de dietilo de ácido 2-(6-Bromo-piridin-2-il)-malónico

Diisopropilamida de litio (solución 2.0 M en heptano/THF/etil benceno, 581.3 ml) se toma en THF seco (400 mL) y se enfría a -78°C. Se agrega lentamente 2-Bromo-6-metil piridina (50.0 g, 296.64 mmol) a la solución de LDA a la misma temperatura durante 15 min., se deja agitar constantemente durante 30 min. Etilclorofornato (94.62 g, 871.94 mmol) en THF seco (50 ml) luego se agrega a contenidos agitados en forma de gotas y se permite que la masa de reacción se agite a -78°C durante 2 h. La mezcla de reacción se detiene con solución de cloruro de amonio saturada y el producto formado se extrae con acetato de etilo al lavar con agua, solución salina y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida y el producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna utilizando acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar el compuesto del título como un líquido de color marrón. Rendimiento = 65.0 g (71.4 %). TLC (acetato de etilo al 10% en hexano) R<sub>f</sub> = 0.31; LCMS: Rt<sub>H8</sub> = 1.866; [M+1] = 315.8 y 317.9; HPLC: Rt<sub>H9</sub> = 4.636 min (48 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.587 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 3.91 (s, 1 H), 4.25-4.09 (m, 4H), 1.24 (t, 6H).

b) ácido (6-Bromo-piridin-2-il)-acético

Se agrega éster de dietilo de ácido 2-(6-Bromo-piridin-2-il)-malónico (64.0 g, 202.4 mmol) a una solución de carbonato de potasio (279.8 g, 2024 mmol) en agua (400 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calienta hasta reflujo a 100°C durante 36 h. La mezcla de reacción se trata con solución de cloruro de amonio saturada y el producto formado se extrae con acetato de etilo (3 x 800 ml), se lava con solución salina (10 ml). La  
 5 capa orgánica se concentra bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido marrón pálido. Rendimiento = 34.0 g (77.7 %). TLC (acetato de etilo al 50% en hexano)  $R_f = 0.11$ ; LCMS:  $R_{t_{H8}} = 0.45$ ;  $[M+1] = 216.0$  y  $218.0$ .

c) éster de etilo de ácido (6-Bromo-piridin-2-il)-acético

A una solución de ácido (6-Bromo-piridin-2-il)-acético (34.0 g, 158.14 mmol) en etanol (300 ml) se agrega  $H_2SO_4$   
 10 conc. (5.0 ml) y se calienta a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida hasta secado. Se agrega agua al residuo y el producto se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. La purificación con cromatografía de columna proporciona el compuesto del título como un líquido marrón. Rendimiento = 31.2 g (82 %). TLC (acetato de etilo al 20% en hexano)  
 15  $R_f = 0.51$ ; LCMS:  $R_{t_{H7}} = 0.996$ ,  $[M+1]^+ = 244.0$  y  $246.0$ ; HPLC:  $R_{t_{H9}} = 3.87$  min (97.2 %);  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.53 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.19 (q, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.25 (t, 3H).

d) éster de etilo de ácido 2-(6-Bromo-piridin-2-il)-3-hidroxi-2-hidroximetil-propiónico

A la solución de paraformaldehído (9.6 g, 319.55 mmol) y etóxido de sodio (0.87 g, 12.784 mmol) en THF seco (250 ml) se agrega éster de etilo de ácido (6-Bromo-piridin-2-il)-acético (31.2 g, 127.82 mmol) a 0°C a -10°C y se permite  
 20 que la mezcla de reacción se agite a la misma temperatura durante 4 h. Los sólidos formados en la mezcla de reacción se filtran y se lavan con acetato de etilo y el filtrado se concentra para obtener el producto crudo como un líquido marrón. Rendimiento = 30.0 g (crudo). TLC (acetato de etilo al 30% en hexano)  $R_f = 0.28$ ; LCMS:  $R_{t_{H8}} = 0.702$ ,  $M+1 = 304.0$  y  $306.0$ .

e) éster de etilo de ácido 2-(6-Bromo-piridin-2-il)-3-metoximetoxi-2-metoximetoximetil-propiónico

A la solución de éster de etilo de ácido 2-(6-Bromo-piridin-2-il)-3-hidroxi-2-hidroximetil-propiónico (30.0 g, 98.638 mmol) en THF seco (250 ml) se agrega bromuro de tetrabutil amonio (15.8 g, 49.319 mmol) y se agrega en forma de gotas di-isopropil etil amina (127.47 g, 163.0 ml) seguido por cloruro de metoximetilo a temperatura ambiente. Los contenidos de reacción resultantes se someten a reflujo a 65°C durante 3 h y se enfrían a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar el compuesto del título como un líquido marrón. Rendimiento = 20.4 g (52 %). TLC (acetato de etilo al 30% en hexano)  $R_f = 0.55$ ; LCMS:  $R_{t_{H7}} = 1.639$ ,  $[M+1]^+ = 392.0$  y  $394.0$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.49 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.62-4.47 (m, 4H), 4.24-4.16 (m, 6H), 3.25 (s, 6H), 1.23 (t, 3H).

f) ácido 2-(6-Bromo-piridin-2-il)-3-metoximetoxi-2-metoximetoximetil-propiónico

Se agrega hidróxido de litio (10.69 g, 254.95 mmol) a una solución de éster de etilo de ácido 2-(6-bromo-piridin-2-il)-3-metoximetoxi-2-metoximetoximetil-propiónico (20.0 g, 50.99 mmol) en etanol (100 ml) y agua (100 ml) a temperatura ambiente y se permite que la mezcla de reacción se agite durante la noche. La masa de reacción se concentra bajo presión reducida y se hace ácida con HCl diluido y a 0°C. El producto se extrae con acetato de etilo, se lava con cantidad mínima de solución salina. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida para obtener  
 40 el compuesto del título como un líquido marrón. Rendimiento = 18.0 g. TLC (acetato de etilo al 50% en hexano)  $R_f = 0.05$ ; LCMS:  $R_{t_{H8}} = 1.383$ ,  $[M+1] = 364.0$  y  $366.0$ ; HPLC:  $R_{t_{H9}} = 3.844$  min (49 %) y 3.885 min. (22%).

g) 1-(6-Bromo-piridin-2-il)-2-metoximetoxi-1-metoximetoximetil-etilamina

A una suspensión de ácido 2-(6-Bromo-piridin-2-il)-3-metoximetoxi-2-metoximetoximetil-propiónico (18.0 g) en tolueno (150 ml se agregan) azida difenil fosforilo (4.08 g, 148.27 mmol) y trietilamina (14.97 g [20.6 ml], 148.27 mmol) a temperatura ambiente y se agita a 100°C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en THF (600 ml) y se agrega solución de NaOH al 20% a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. El solvente se elimina bajo presión reducida y el producto formado se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución salina, en seguida se seca sobre  $MgSO_4$ . La porción orgánica se concentra bajo presión reducida y la purificación cromatográfica en columna del producto crudo utilizando acetato de etilo al 35% en hexano proporciona el compuesto del título como un líquido marrón. Rendimiento = 15.0 g (88% [2 etapas]). TLC (acetato de etilo al 70% en hexano)  $R_f = 0.51$ ; LCMS:  $R_{t_{H7}} = 0.28$ ,  $[M+1] = 335.0$  y  $337.0$ .

h) N-[1-(6-Bromo-piridin-2-il)-2-metoximetoxi-1-metoximetoximetil-etil]-2-cloro-acetamida

A una solución de 1-(6-bromo-piridin-2-il)-2-metoximetoxi-1-metoximetoximetil-etilamina (15.0 g, 44.75 mmol) en DCM (150 ml) se agrega solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuosa (10.91 g, 102.925 mmol en agua, 30 ml) se agrega a 0°C y se agita durante 10 min. Se agrega Cloruro de cloroacetilo (5.56 g, 49.225 mmol) a la mezcla de reacción resultante a 0°C con agitación continua durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con DCM (~1l), y se trabaja la mezcla de reacción al lavar con agua, solución salina y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se separa y se concentra bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un líquido marrón. Rendimiento = 9.0 g (48 %). TLC (acetato de etilo al 50% en hexano) R<sub>f</sub> = 0.54; LCMS: Rt<sub>H7</sub> = 1.341, [M+1]=411.0 y 413.0; HPLC: Rt<sub>H9</sub> = 4.27 min (50.4 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.11 (d, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 4.59-4.52 (m, 4H), 4.23-4.17 (m, 4H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.21 (s, 6H).

10 i) N-[1-(6-Bromo-piridin-2-il)-2-hidroxi-1-hidroximetil-etil]-2-cloro-acetamida

A una solución de N-[1-(6-bromo-piridin-2-il)-2-metoximetoxi-1-metoximetoximetil-etil]-2-cloroacetamida (9.0 g, 21.861 mmol) en etanol (30 ml) y se agrega BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (9.3 g, 141.93 mmol) a 0°C y se agita durante 10 min. Se continúa la agitación durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detiene con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y el producto formado se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se separa y se lava con solución salina, seguido por secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida y se purifica mediante cromatografía de columna utilizando metanol al 2% en cloroformo para obtener el compuesto del título como un líquido marrón. Rendimiento = 5.5 g (77 %). TLC (metanol al 10% en cloroformo) R<sub>f</sub> = 0.51; LCMS: Rt<sub>H8</sub> = 0.916, [M+1] = 322.9 y 324.8; HPLC Rt<sub>H9</sub> = 5.931 min (89 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.27 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.09-4.07 (m, 4H), 3.95 (d, 2H).

20 j) 5-(6-Bromo-piridin-2-il)-5-hidroximetil-morfolin-3-ona

A la solución de N-[1-(6-bromo-piridin-2-il)-2-hidroxi-1-hidroximetil-etil]-2-cloroacetamida (5.4 g, 16.69 mmol) en t-BuOH (80 ml) se agrega t-BuOK (2.06 g, 18.38 mmol) a temperatura ambiente seguido por yoduro de sodio (0.25 g, 1.669 mmol) y se permite que la mezcla de reacción se agite a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo obtenido se trata con agua. El compuesto presente en el residuo se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml). La porción orgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra bajo presión reducida para obtener el compuesto gomoso. La trituración adicional del producto formado con n-pentano (5.0 ml) y éter de dietilo (5.0 ml) proporciona el compuesto del título como un compuesto gomoso amarillo pálido. Rendimiento = 3.3 g (68.8 %). TLC (acetato de etilo al 50% en hexano) R<sub>f</sub> = 0.21; LCMS: Rt<sub>H8</sub> = 0.155, [M+1] = 286.9 y 288.8; HPLC Rt<sub>H9</sub> = 3.03 min (69.8 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.40 (s, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.57 (d, 2H), 5.11 (s, 1 H), 4.15 (d, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.88 (d, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H).

k) 5-(6-Bromo-piridin-2-il)-5-fluorometil-morfolin-3-ona

A una solución de 5-(6-bromo-piridin-2-il)-5-hidroximetil-morfolin-3-ona (2.8 g, 9.756 mmol) en THF seco (30 ml), se agrega trifluoruro de dietilamino azufre (4.72 g, 29.268 mmol) a temperatura ambiente y con agitación continua durante 4 h. Luego se agrega Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a la mezcla de reacción resultante y se agita durante 30 min adicionales. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el producto se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo como residuo gomoso. La purificación del producto crudo con sistema de solventes de acetato de etilo al 45 % en hexano proporciona el compuesto del título como sólido blancuzco. Rendimiento = 1.15 g (40%). TLC (acetato de etilo al 70% en hexano) R<sub>f</sub> = 0.49; LCMS: Rt<sub>H7</sub> = 0.383, [M+1]<sup>+</sup> = 289 y 289; HPLC Rt<sub>H9</sub> = 3.27min (84 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.62 (t, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.09 (br. s, 1H), 4.92 (dd, 1H), 4.52 (dd, 1H), 4.32-4.17 (m, 3H), 3.98-3.93 (dd, 1H); <sup>19</sup>F RMN (376.2 MHz): δ -255.65 (t, 1F).

l) ácido 5-Cloro-piridina-2-carboxílico[6-(3-fluorometil-5-oxo-morfolin-3-il)-piridin-2-il]-amida

Una mezcla de 4,5-Bis(difenil fosfino)-9,9- dimetil xanteno (0.04 g, 0.069 mmol), tris(dibencilideno-acetona) de paladio (0) (0.032 g, 0.035 mmol) y carbonato de cesio (0.678 g, 2.083 mmol) se toman en 1,4-dioxano y se desgasifican con argón durante 10 min. Se agregan 5-(6-Bromo-piridin-2-il)-5-fluorometil-morfolin-3-ona (0.2 g, 0.694 mmol) seguida por 5-cloropicolinamida (0.119 g, 0.764 mmol) a la mezcla de reacción resultante y se desgasifican con argón durante 5 min adicionales. La mezcla de reacción luego se calienta a 80°C durante 16 h y se enfría a temperatura ambiente. Los contenidos de la reacción se tratan con agua y el producto se extrae con acetato de etilo, se lava con solución salina y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida para obtener líquido que se tritura con n-pentano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. Rendimiento = 0.24 g (crudo). TLC (acetato de etilo al 50% en hexano) R<sub>f</sub> = 0.45; LCMS: Rt<sub>H8</sub> = 1.215, [M+1] = 365.1 y 366.9; HPLC Rt<sub>H9</sub> = 4.367 min (53 %).

m) ácido 5-Cloro-piridina-2-carboxílico [6-(3-fluorometil-5-tioxo-morfolin-3-il)-piridin-2-il]-amida

A una solución de ácido 5-Cloro-piridina-2-carboxílico [6-(3-fluorometil-5-oxo-morfolin-3-il)-piridin-2-il]-amida (0.24 g, 0.658 mmol) en THF (10.0 ml), se agrega reactivo de Lawesson (0.798 g, 1.974 mmol) a temperatura ambiente y se calienta a temperatura de reflujo durante 24 h. La masa de reacción se concentra bajo presión reducida. El compuesto crudo se purifica directamente mediante cromatografía de columna utilizando acetato de etilo al 23 % en hexano para proporcionar el compuesto del título como sólido blancuzco. Rendimiento = 0.19 g (72 % [2 etapas]). TLC (acetato de etilo al 50% en hexano)  $R_f = 0.71$ ; LCMS:  $R_{tH8} = 1.578$ ,  $[M+1]^+ = 381.1$  y  $382.9$ .

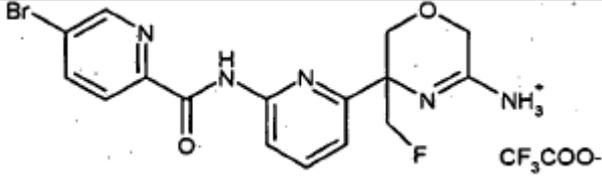
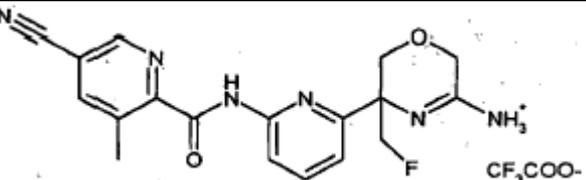
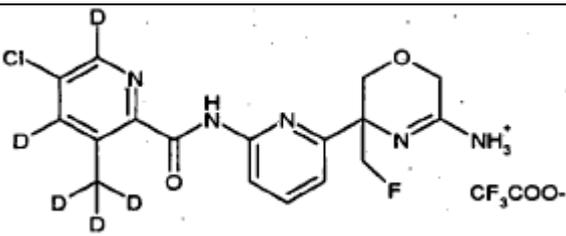
n) trifluoro acetato de 5-{6-[(5-Cloro-piridina-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il-amonio

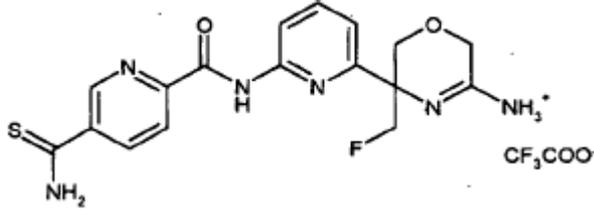
A una solución de ácido 5-Cloro-piridina-2-carboxílico [6-(3-fluorometil-5-tioxo-morfolin-3-il)-piridin-2-il]-amida (0.19 g, 0.499 mmol) en metanol (2.0 ml), amoniaco al 10% en metanol (8.0 ml) se agrega a 0°C en un tubo sellado y se agita a temperatura ambiente durante 24 h. La masa de reacción se concentra bajo presión reducida y se purifica directamente mediante HPLC preparativo. Condiciones: columna: C18-ZORBAX 21.2 x 150mm; 5mm. fase móvil: 0.1 % de TFA en agua (A)/ACN; flujo: 20 ml/min. Rendimiento: 86 mg (36 %). M.P: 216-218°C. TLC (metanol al 20% en cloroformo)  $R_f = 0.45$ ; LCMS:  $R_{tH8} = 0.194$   $[M+1] = 364.0$  y  $366.1$ ; HPLC  $R_{tH9} = 3.222$  min (98.7 %);  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.85 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.50-8.79 (m, 2H), 8.31-8.23 (m, 3H), 8.06 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.85 (dd, 1H), 4.62 (dd, 2H), 4.25-4.16 (m, 2H). También se confirma la formación de producto mediante 2D RMN-ROESY.

**Ejemplos 4 a 7:** Los compuestos enumerados en la Tabla 4 se preparan mediante un procedimiento análogo a aquel utilizado en el Ejemplo 3.

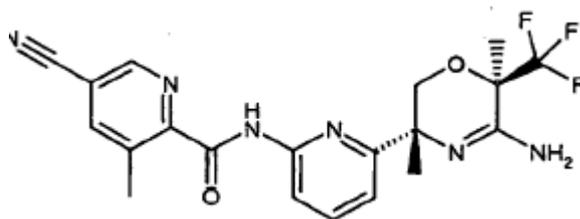
20

Tabla 4

Ejemplo	Compuesto	$^1H$ -RMN ( $\delta$ ; DMSO- $d_6$ )	MS [m/z; (M+1) $^+$ ]
4	 <p>Trifluoro acetato de 5-{6-[(5-Bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il-amonio</p>	10.74 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.92 (t, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.86 (dd, 1H), 4.62 (dd, 2H), 4.25-4.15 (m, 2H).	LCMS: $R_{tH8} = 0.239$ $[M+1] = 408.0, 410.0$
5	 <p>Trifluoro acetato de 5-{6-[(5-Ciano-3-metil-piridina-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il-amonio</p>	9.01 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.874 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.59-4.45 (m, 2H), 4.03-3.85 (m, 6H), 2.61 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).	LCMS: $R_{tH8} = 0.127$ ; $[M+1] = 369.4$
6	 <p>Trifluoro acetato de 5-{6-[(4,6-Dideutero-5-cloro-3-trideuterometil-piridina-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-5-</p>	10.80 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.99-4.76 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.18 (t, 2H).	LCMS: $R_{tH8} = 0.208$ ; $[M+1] = 383.3$

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z; (M+1) <sup>+</sup> ]
	fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il- amonio		
7	 <p>Trifluoro -acetato de 5-((6-((5-(2-((2-amino-5-cyano-4-pyridinyl)amino)pyridin-2-yl)-5-fluoromethyl)-5,6-dihydro-1,4-oxazin-3-yl)ammonium)pyridin-2-yl)-5-fluoromethyl)-5,6-dihydro-1,4-oxazin-3-yl)ammonium trifluoroacetate</p>	10.82 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.01-9.09 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.28 (dd, 2H), 8.06 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 5.03-4.78 (m, 2H), 4.61 (dd, 2H), 4.26-4.16 (m, 2H).	LCMS: R <sub>t</sub> H7 = 0.153; [M+1] = 389.1

**Ejemplo 8:** ácido 5-Ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluoro-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il]-amida



5 a) éster de tert- butilo de ácido 4-(6-Bromo-piridin-2-il)-4-metil-2-oxo-2λ<sup>4</sup>-[1,2,3]oxatiazolidina-3-carboxílico

A una solución preenfriada a 0°C de cloruro de tionilo (3.42 ml, 5.57 g, 46.8 mmol) en piridina (9.46 ml, 9.25 g, 117.0 mmol) se agrega en forma de gotas una solución de éster de tert- butilo de ácido [1-(6-bromo-piridin-2-il)-2-hidroxi-1-metil-etil]- carbámico (véase Ejemplo 1 etapa d), 7.75 g, 23.4 mmol) en DCM (230 ml). Se permite que la mezcla de reacción se agite durante 1 h a temperatura ambiente, luego se agregan HCl ac. 0.5 N y DCM, las fases se separan y la fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran para dar el compuesto del título (mezcla de diastereómeros) como un sólido de color naranja. HPLC R<sub>t</sub>H4= 1.16, 1.20 min (diastereómeros); ESIMS: 377, 379 [(M + H)<sup>+</sup>].

15 b) éster de tert-butilo de ácido 4-(6-Bromo-piridin-2-il)-4-metil-2,2-dioxo-2λ<sup>6</sup>-[1,2,3]oxatiazolidina-3-carboxílico

A una solución de éster de tert-butilo de ácido 4-(6-bromo-piridin-2-il)-4-metil-2-oxo-2λ<sup>4</sup>-[1,2,3]oxatiazolidina-3-carboxílico (8.83 g, 23.4 mmol) en acetonitrilo (60 ml) y H<sub>2</sub>O (30.0 ml) se agrega hidrato de RuCl<sub>3</sub> (0.971 g, 4.68 mmol) y NaIO<sub>4</sub> (10.01 g, 46.8 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 2 h. Se agregan H<sub>2</sub>O y DCM, las fases se separan y la fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El residuo se disuelve en DCM y se filtra a través de gel de sílice, el filtrado se evapora y el residuo se tritura con TBME (10 ml) y n-hexano (100 ml). El precipitado resultante se filtra y se lava con n-hexano para producir el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro. HPLC R<sub>t</sub>H4= 1.16 min; ESIMS: 393, 395 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.63-7.59 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 4.73 (d, 1H), 4.47 (d, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

25 c) éster de etilo de ácido (R)-2-[(RS)-2-(6-Bromo-piridin-2-il)-2-tert-butoxicarbonilamino-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil- propiónico

A 0° C, se agrega NaH (0.508 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 12.69 mmol) a una solución de éster de tert- butilo de ácido 4-(6-bromopiridin- 2-il)-4-metil-2,2-dioxo-2λ<sup>6</sup>-[1,2,3]oxatiazolidina-3-carboxílico (3.84 g, 9.76 mmol) y éster de etilo de ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil- propiónico (2.54 g, 13.67 mmol) en DMF (10 ml, solución seca previamente sobre tamices de 4A mol.). Se permite que la mezcla de reacción se agite a

30

temperatura ambiente durante 30 min, luego a 60°C durante 17 h. La mezcla de reacción se detiene con H<sub>2</sub>O y se diluye con HCl ac. 1N y EtOAc. Las fases se separan y la fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con soluciones salinas, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. La cromatografía flash sobre gel de sílice (ciclohexano: EtOAc, gradiente 0-5 min 100:0, 5-30 min 90:10, 30-40 min 90:10, 40-50 min 80:20, 50-55 min 80:20) produce el compuesto del título (mezcla de diastereómeros) como un aceite claro. HPLC Rt<sub>H4</sub>= 1.39 min; ESIMS: 499, 501 [(M + H)<sup>+</sup>].

d) éster de tert- butilo de ácido [(RS)-1-(6-Bromo-piridin-2-il)-2-((R)-1-carbamoil-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-1-metil-etil]-carbámico

Una solución de éster de etilo de ácido (R)-2-[(RS)-2-(6-bromo-piridin-2-il)-2-tert-butoxicarbonilamino-propoxi]-3,3,3-tri-fluoro-2-metil- propiónico (3.0 g, 6.01 mmol) en NH<sub>3</sub>/MeOH 7N (6.5 ml) se agita en un frasco de vidrio sellado a 55°C durante 72 h. La mezcla de reacción se concentra para dar el compuesto del título como un sólido incoloro que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC Rt<sub>H4</sub>= 1.12, 1.14 min (diastereómeros); ESIMS: 470, 472 [(M + H)<sup>+</sup>].

e) éster de tert- butilo de ácido [(RS)-1-(6-Bromo-piridin-2-il)-2-((R)-1-ciano-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-1-metil-etil]-carbámico

A una solución enfriada previasmente a 0°C de éster de tert- butilo de ácido [(RS)-1-(6-bromo-piridin-2-il)-2-((R)-1-carbamoil-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-1-metil-etil]-carbámico (2.18 g, 4.64 mmol) y NEt<sub>3</sub> (1.615 ml, 1.173 g, 11.59 mmol) en DCM (30 ml) se agrega en forma de gotas TFAA (0.773 ml, 1.168 g, 5.56 mmol). Después de agitación durante 5 min a 0°C, luego durante 1 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluye con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. sat. y con DCM. Las fases se separan y la fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y concentran para dar un aceite amarillo pálido que se agita con NH<sub>3</sub>/MeOH 7N durante 5 min. La mezcla se evapora hasta secado y se purifica mediante cromatografía flash (ciclohexano: EtOAc 0-3 min 100:0, 3-35 min 65:35) para producir el compuesto del título como un aceite claro. HPLC Rt<sub>H4</sub>= 1.30 min; ESIMS: 452, 454 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.59-7.53 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 5.66 (brs, 1H), 4.41-4.31 (m, 1 H), 4.25-4.18 (m, 1H), 1.71 (d, 3H), 1.66 (d, 3H), 1.43 (s, 9H).

f) (R)-2-[(RS)-2-Amino-2-(6-bromo-piridin-2-il)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propionitrilo

Una solución de éster de tert- butilo de ácido [(RS)-1-(6-bromo-piridin-2-il)-2-((R)-1-ciano-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-1-metiletil]-carbámico (0.456 g, 1.008 mmol) y TFA (1.554 ml, 2.299 g, 20.17 mmol) en DCM (5 ml) se agita a temperatura ambiente durante 30 min, se concentra y triturada con NH<sub>3</sub>/MeOH 7N a temperatura ambiente durante 20 min y de nuevo se concentra para dar el compuesto del título que se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC Rt<sub>H4</sub>= 0.69, 0.73 min (diastereómeros); ESIMS: 352, 354 [(M + H)<sup>+</sup>].

g) (2R,5RS)-5-(6-Bromo-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina

Una suspensión de (R)-2-[(RS)-2-amino-2-(6-bromo-piridin-2-il)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propionitrilo (0.688 g, 1.172 mmol), N-acetil-L- cisteína (0.383 g, 2.344 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.356 g, 2.560 mmol) en EtOH abs. (4 ml) se agita a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción se detiene con solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. al 10% y se extrae 3x con TBME. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. HPLC Rt<sub>H4</sub>= 0.68-0.70 min; ESIMS: 352, 354 [(M + H)<sup>+</sup>].

h) éster de tert- butilo de ácido [(2R,5R)-5-(6-Bromo-piridin-2-il)-2,5- dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il]- carbámico y (2R,5S)-diastereómero

Una mezcla de (R)-5-(6-Bromo-piridin-2-il)-2,5- dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-ilamina, Boc<sub>2</sub>O y DIPEA en DCM (4 ml) se agita a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se detiene con solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se diluye con DCM. Las fases se separan y la fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. La purificación con HPLC (Alltech Grom Saphir 65 Si, 10µm, columna 250x50mm, gradiente Hept:EtOAc 0-1.6 min 85:15, 1.6-16 min 0:100, 16-21.2 min 0:100, flujo: 100 ml/min, detección: 254 nm) produce el diastereómero (2R,5R) deseado así como también el diastereómero (2R,5S) no deseado. HPLC Rt<sub>H4</sub>= 1.28 min (2R, 5S), 1.30 min (2R, 5R); ESIMS: 452, 454 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (2R, 5R) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.98 (br s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.55 (s, 12H); <sup>1</sup>H RMN (2R, 5S) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.01 (br s, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.55 (s, 19H).

i) éster de tert-butilo de ácido ((2R,5R)-5-{6-[(5-Ciano-3-metil-piridina-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil- 5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-carbámico

Una mezcla de éster de tert- butilo de ácido [(2R,5R)-5-(6-Bromo-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il]- carbámico (60.00 mg, 0.133 mmol), 5-ciano-3-metilpicolinamida (23.52 mg, 0.146 mmol), Xantphos (6.91 mg, 0.012 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60.50 mg, 0.186 mmol) en dioxano (0.611 ml) se desgasifica con argón durante 5 min, luego se agrega Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (3.64 mg, 3.98 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 40°C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluye con H<sub>2</sub>O y TBME. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae de nuevo con TBME. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. La purificación con HPLC (columna Alltech Grom Saphir 65 Si 10 μM, 150x30 mm, gradiente n-heptano:EtOAc 0-1.2 min 75:25, 1.2-9 min 0:100, 9-12 min 0:100, flujo: 50 ml/min, detección: 254 nm) produce el compuesto del título como un sólido incoloro. HPLC Rt<sub>H4</sub>= 1.37 min; ESIMS: 533 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.22 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.57 (br s, 12H).

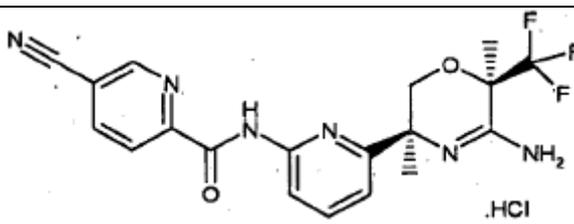
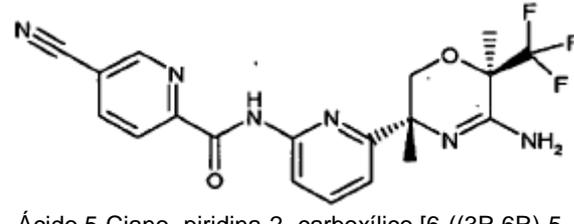
j) ácido 5-Ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluoro-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il]-amida

A una solución de éster de tert-butilo de ácido ((2R,5R)-5-(6-[(5-ciano-3-metil- piridina -2-carbonil)-amino]-piridin-2-il)-2;5- dimetil-2-trifluorometil- 5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)- carbámico (50.0 mg, 0.094 mmol) en DCM (0.3 ml) se agrega TFA (0.289 ml, 428.0 mg, 3.760 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se evapora, se agrega solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y TBME, las fases se separan y la fase acuosa se extrae de nuevo dos veces con TBME. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y concentran y el residuo se lava con MeOH para dar el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro. HPLC Rt<sub>H4</sub>= 0.84 min; ESIMS: 433 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.85 (s, 1H), 8.21-8.18 (m, 2H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.46-1.45 (2s, 6H).

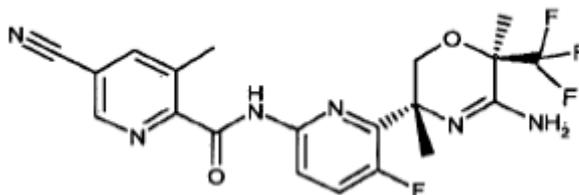
**Ejemplos 9 y 10:** Los compuestos enumerados en la Tabla 5 se pueden preparar mediante un procedimiento análogo a aquel utilizado en el Ejemplo 8.

Se obtienen sales de clorhidrato de soluciones de la base libre correspondiente mediante adición de ácido clorhídrico en dioxano o ácido clorhídrico en éter de dietilo y evaporación de los solventes.

Tabla 5

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN	MS [m/z; (M+1) <sup>+</sup> ]
9	 <p>Clorhidrato de ácido 5-Ciano-piridina-2-carboxílico [6-((3S,6R)-5-amino- 3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-piridin-2-il]- amida</p>	(δ; CDCl <sub>3</sub> ): 10.26 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.29-8.12 (m, 2H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.14 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 1.69 (br s, 3H), 1.55 (br s, 3H).	UPLCMS: Rt <sub>H4</sub> = 0.77 [M+1] = 419.3
10	 <p>Ácido 5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino- 3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro- 2H-[1,4]oxazin-3-il)-piridin-2-il]- amida</p>	(δ; CD <sub>3</sub> OD): 9.07 (d, 1H), 8.45-8.39 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 1.47 (s, 6H).	UPLCMS: Rt <sub>H4</sub> = 0.79 [M+1] = 419.3

**Ejemplo 11:** ácido 5-Ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida



a) 2-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-propan-2-ol

5 A una solución de 2-bromo-5-fluoropiridina (25 g, 142 mmol) en éter de dietilo (600 ml) se agrega lentamente n-butillitio (2.5 M en hexano, 56.8 ml, 142 mmol) a  $-78^{\circ}\text{C}$  bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción amarilla resultante se agita a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas y acetona seca (11.47 ml, 156 mmol) se agrega durante 30 minutos. Se continúa la agitación a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Se agrega HCl (2N, 50 ml) y la mezcla de reacción se calienta a  $0^{\circ}\text{C}$ . El pH de la mezcla se ajusta  $\sim 7$  con solución de HCl 2N. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en vacío. El producto  
10 crudo (29.36 g) se cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano: acetato de etilo 9:1): 22.3 g (67.1% de rendimiento). TLC (ciclohexano/acetato de etilo 9:1)  $R_f=0.33$ ; LCMS  $R_{t_{H5}}=0.89$  min (ES+ 234, 236).  $^1\text{H-RMN}$  (360 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.72-7.62 (m, 2H), 5.27 (s, 1H, OH), 1.50 (s, 6H, 2xCH $_3$ ).

b) 6-Bromo-3-fluoro-2-isopropenil-piridina

15 A una solución de 2-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-propan-2-ol (22.3 g, 95 mmol) y anhídrido de ácido metanosulfónico (49.8 g, 286 mmol) en diclorometano se agrega en forma de gotas trietilamina (53.1 ml, 381 mmol) a  $0^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se detiene con solución de carbonato de sodio ac. y se diluye con diclorometano. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan en vacío (volátil). El aceite marrón crudo se cromatografía sobre sílice (ciclohexano: acetato de etilo 9:1)  
20 para dar el compuesto del título como un líquido claro. 17.35 g (84% de rendimiento). TLC (ciclohexano/acetato de etilo 9:1)  $R_f=0.58$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (360 MHz, CDCl $_3$ ): 7.26-7.15 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 2.12 (s, 3H, CH $_3$ ).

c) 2-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-propano-1,2-diol

25 A una solución de 6-bromo-3-fluoro-2-isopropenil-piridina (17.35 g, 80 mmol) en acetona (45 ml) y agua (90 ml) se agrega hidrato de N-metil morfolina-N-óxido (11.4 g, 84 mmol) y tetróxido de osmio (5.04 ml, 0.402 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 44 horas. Se agrega ditionito de sodio (2 g) en agua (70 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos y luego se filtra y se concentra en vacío. Se agrega acetato de etilo y la capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora.  
30 18.29 g de sólido ligeramente amarillo (91% de rendimiento). LCMS  $R_{t_{H5}}=0.64$  min (ES+ 250, 252);  $^1\text{H-RMN}$  (360 MHz, CDCl $_3$ ): 7.46 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 5.09 (s, 1H, OH), 3.96 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 2.45 (amplio, 1H, OH), 1.53 (s, 3H, CH $_3$ ).

30 d) Éster de 2-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2-hidroxi-propilo de ácido metanosulfónico

35 A una solución de 2-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-propano-1,2-diol (18.29 g, 73.1 mmol) en diclorometano (350 ml) se agrega trietilamina (20.39 ml, 146 mmol). Se agrega en forma de gotas cloruro de metanosulfonilo (6.27 ml, 80 mmol) a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos. Se continúa la agitación a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lava con solución de bicarbonato de sodio sat., agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. 31.46 g (crudo, se utiliza sin purificación adicional en la siguiente etapa). LCMS  $R_{t_{H5}}=0.81$  min. (ES+ 328, 330);  $^1\text{H-RMN}$  (360 MHz, CDCl $_3$ ): 7.52 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 5.13 (s, 1H, OH), 4.61 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.05 (s, 3H, CH $_3$ SO $_2$ ), 1.61 (s, 3H, CH $_3$ ).

e) 1-Azido-2-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-propan-2-ol

40 Una mezcla de éster de 2-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2-hidroxi-propilo de ácido metanosulfónico (5 g, 15.24 mmol), cloruro de amonio (4.08 g, 76 mmol) y azida de sodio (2.476 g, 38.1 mmol) en etanol (100 ml) se agita a  $80^{\circ}\text{C}$  durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio; se filtra y se evapora. 3.1 g (74% de rendimiento). TLC (ciclohexano/acetato de etilo 9:1)  $R_f=0.35$ ; LCMS  $R_{t_{H5}}=0.97$  min. (ES+ 275, 277);  $^1\text{H-RMN}$  (360 MHz, CDCl $_3$ ): 7.51 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 5.18 (s amplio, 1H, OH), 3.68-3.60 (AB system, 2H), 1.59 (s, 3H, CH $_3$ ).

45 f) 6-Bromo-3-fluoro-2-(2-metil-aziridin-2-il)-piridina

- 5 A una solución de 1-azido-2-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-propan-2-ol (11.2 g, 40.7 mmol) en THF (60 ml) se agrega trifenilfosfina (10.68 g, 40.7 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. El solvente se elimina en vacío y el residuo obtenido se disuelve en éter de dietilo y se filtra a través de un tapón de algodón para eliminar el óxido de trifenilfosfina. El filtrado se lava con ácido cítrico (9.6 g en 20 ml de agua) y la fase orgánica se separa. La capa acuosa se hace básica con NaOH 2N y se extrae con éter de dietilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora para producir el compuesto del título con algo de TPPO presente: 8.1 g de aceite amarillo (69% de rendimiento). TLC (ciclohexano/acetato de etilo 2:1)  $R_f=0.28$ ; LCMS  $R_{t_{H8}}=0.46$  (ES+ 231, 233);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.34 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.65 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).
- 10 g) 6-Bromo-3-fluoro-2-[2-metil-1-(2-nitro-bencenosulfonil)-aziridin-2-il]-piridina
- 15 A una solución de 6-bromo-3-fluoro-2-(2-metil-aziridin-2-il)-piridina (8 g, 27.7 mmol) en THF (48 ml) y agua (16 ml) se agrega N-metil morfolina (3.5 ml, 27.7 mmol) y cloruro de o-nosilo. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Se agrega 3 g de Alox neutro y la mezcla de reacción se filtra. El filtrado se diluye con diclorometano, se lava con solución de hidrógeno carbonato de sodio sat. y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. 11.2 g del producto crudo se purifica sobre gel de sílice (ciclohexano: acetato de etilo 60:40) para producir el compuesto del título. 8.69 g (75% de rendimiento). LCMS  $R_{t_{H5}}=1.09$  min. (ES+ 416, 418).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.27 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 3H), 7.46 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).
- 20 h) éster de etilo de ácido (R)-2-[2-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2-(2-nitro-bencenosulfonilamino)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropiónico
- 25 A una solución de éster de etilo de ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (715 mg, 3.84 mmol) en DMF (4 ml) se agrega NaH (55%) (154 mg, 3.84 mmol) at temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Una solución de 6-bromo-3-fluoro-2-[2-metil-1-(2-nitro-bencenosulfonil)-aziridin-2-il]-piridina (800 mg, 1.922 mmol) en DMF (9 ml) se agrega y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de hielo/HCl 2N/t-butil-metiléter. La capa orgánica se lava con solución de bicarbonato de sodio sat. y solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. La cromatografía de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) proporciona el compuesto del título como una mezcla de 2 diastereoisómeros. 300 mg (26% de rendimiento). TLC (ciclohexano/acetato de etilo 2:1)  $R_f=0.42$ ; LCMS  $R_{t_{H5}}=1.25$  min (100%, TIC ES+ 602, 604).
- 30 i) (R)-2-[2-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2-(2-nitro-bencenosulfonilamino)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropionamida
- 35 Una solución de éster de etilo de ácido (R)-2-[2-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2-(2-nitro-bencenosulfonilamino)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propiónico (720 mg, 1.195 mmol) en  $\text{NH}_3$  7N en metanol (19 ml, 133 mmol) se agita a 50°C durante 2 días en un frasco de microondas de 25 ml sellado. El solvente se elimina en vacío y el residuo (987 mg) se cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título como una mezcla de dos diastereoisómeros (500 mg, 73% de rendimiento). TLC (ciclohexano/acetato de etilo 1:1)  $R_f=0.30$ ; LC-MS  $R_{t_{H5}}=1.05$  min (ES+ 573, 575).
- j) N-[1-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2-((R)-1-ciano-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-1-metil-etil]-2-nitrobencenosulfonamida
- 40 A una solución de (R)-2-[2-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2-(2-nitro-bencenosulfonilamino)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propionamida (200 mg, 0.349 mmol) y trietilamina (0.121 ml, 0.872 mmol) en diclorometano (3 ml) se agrega TFAA (0.059 ml, 0.419 mmol) a 0-5°C y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La adición adicional de TFFA y trietilamina (0.6 y 1.2 equivalente, respectivamente) lleva la reacción a terminación después de 24 horas. La mezcla de reacción se agrega a una solución fría de bicarbonato de sodio sat. y el producto se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con solución de NCl 0.1 N fría, agua y solución de bicarbonato de sodio sat., se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora en vacío. 190 mg (98% de rendimiento) producto crudo como una mezcla de 2 diastereoisómeros. TLC (ciclohexano/acetato de etilo 3:1)  $R_f=0.24$ ; LCMS  $R_{t_{H5}}=1.20$  min (ESI+ 555, 557).
- 45
- 50 k) (2R,5S)-5-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-ilamina y (2R,5R)-5-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-ilamina
- Una solución de N-[1-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2-((R)-1-ciano-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-1-metiletil]-2-nitrobencenosulfonamida (1000 mg, 1.801 mmol), carbonato de potasio (548 mg, 3.96 mmol) y N-acetilcisteína (588 mg, 3.6 mmol) en etanol (17 ml) se agita a 80° C durante 3 días hasta que se consume todo el material de partida. La mezcla de reacción se concentra en vacío y la espuma amarilla se redisuelve en acetato de etilo y solución de

carbonato de potasio acuosa al 20%. La fase orgánica se lava con solución de bicarbonato de sodio sat. y solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. 660 mg aceite amarillo. Los 2 diastereoisómeros se separan a través de cromatografía preparativa de HPLC de fase normal (ciclohexano/acetato de etilo/MeOH).

5 (2R,5S)-5-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5- dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3- ilamina (derivado cis): 76 mg. TLC (tolueno/acetato de etilo 8:2 + 5% ETA)  $R_f=0.26$ ; LCMS  $R_{tH4}= 0.73$  min (100% pureza, EI+ 370, 372);  $^1\text{H-RMN}$  (600 MHz, DMSO- $D_6$ ): 7.69-7.61 (m, 2H), 6.0 (amplios, 2H,  $\text{NH}_2$ , amidina), 4.15 (d, 1H, AB-system), 3.71 (s, 1H, AB-system), 1.59 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

10 (2R, 5R)-5-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-ilamina (derivado trans): 89 mg. TLC (tolueno/acetato de etilo 8:2 + 5% ETA)  $R_f=0.31$ ; LCMS  $R_{tH4}= 0.73$  min (100% pureza, EI+ 370, 372);  $^1\text{H-RMN}$  (600 MHz, DMSO- $D_6$ ): 7.73-7.61 (m, 2H), 6.0 (amplios, 2H,  $\text{NH}_2$ , amidina), 4.04 (d, 1H, AB-system), 3.72 (d, 1H, AB-system), 1.52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

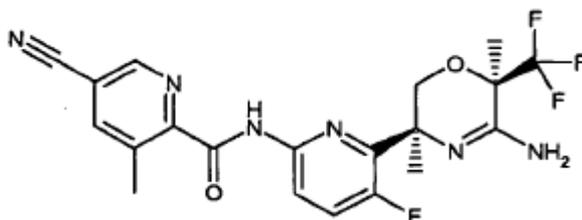
l) ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida

15 Una mezcla de (2R,5R)-5-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina (80 mg, 0.216 mmol), ácido 5-Ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico amida (34.8 mg, 0.216 mmol, véase Intermedios Amida 1), xantphos (11.26 mg, 0.019 mmol) y carbonato de cesio (99 mg, 0.303 mmol) en dioxano (2 ml) se desgasifican durante 5 minutos con argón. Se agrega  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (5.94 mg, 6.48 mmol), el frasco de microondas se sella y se agita a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y TBME. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. 173 mg de sólido de color naranja. La cromatografía de gel de sílice (se aplica sobre dos placas de 20x20 cm, 1mm, diclorometano: metanol 9:1, se vuelve a cromatografiar con diclorometano: metanol 95:5 con evolución doble de las placas) proporciona el compuesto del título: 15 mg y 21 mg. Cantidad combinada: 36 mg (37% de rendimiento). TLC (diclorometano/metanol 9:1)  $R_f=0.53$ ; API ES+ MS 451. LCMS  $R_{tH4}= 0.87$  min. (100%, ES+ 451),  $^1\text{HRMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10.80 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.55 (t, 1H), 5.8 - 4.6 (muy amplio, 2H), 4.23 (br s, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.66 (s, 3H).

20

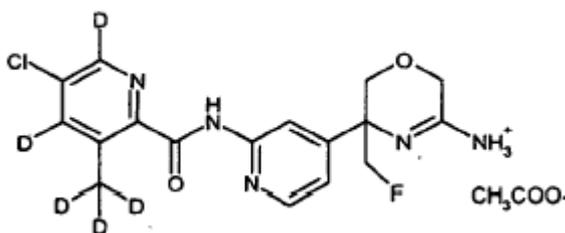
25

**Ejemplo 12:** ácido 5-Ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico[6-((3S,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida



30 ácido 5-Ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico[6-((3S,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida se puede preparar mediante un procedimiento análogo a aquel utilizado en el Ejemplo 11. TLC (diclorometano/metanol 9:1)  $R_f=0.47$ ; API ES+ MS 451. LCMS  $R_{tH4}= 0.86$  min. (100%, ES+ 51);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10.65 (br s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 6.0 - 5.0 (muy amplio, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.71 (s, 3H).

35 **Ejemplo 13:** acetato de 5-{2-[(5-Cloro-4,6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carbonil)-amino]-piridin-4-il}-5-fluorometil- 5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il- amonio



a) Éster de etilo de ácido 2-(2-Bromo-piridin-4-il)-malónico

2- Bromo-4-metil piridina (70.0 g, 407 mmol) se agrega en forma de gotas a una solución de LDA (-78°C) fría (2.0 M en tolueno/THF/etil benceno, 610.4 ml, 1.22 mol) en THF seco (600 ml) durante 30 min. Se agrega etilclorofornato (132.3 g, 1.22 mol) a la mezcla de reacción resultante con embudo de adición a -78°C y con agitación continua durante 90 min. La mezcla de reacción se trata con solución de NH<sub>4</sub>Cl saturada y se trabaja con acetato de etilo al lavar con agua, solución salina seguida por secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida para obtener producto crudo que se purifica mediante cromatografía de columna con acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar el compuesto del título como un líquido oleoso de color marrón. Rendimiento: 115.0 g (89 %). TLC (acetato de etilo al 10% en hexano) R<sub>f</sub> = 0.15; LCMS: Rt<sub>H8</sub> = 1.475 [M + 1]<sup>+</sup> = 315.8 y 317.8; HPLC Rt<sub>H9</sub> = 7.30 min (86.7 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.34 (dd, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.29-4.18 (m, 4H), 1.28 (t, 6H).

b) ácido (2-Bromo-piridin-4-il)-acético

Una suspensión de éster de dietilo de ácido 2-(2-bromo-piridin-4-il)- malónico (115 g, 316 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (125.23 g, 907.5 mmol) en agua (500 ml) se calienta a 100°C durante 8 h bajo agitación constante. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida para eliminar el solvente completamente. El residuo sólido se disuelve en cantidad mínima de agua (25 ml) y se lava con acetato de etilo al 20% en hexano para eliminar las impurezas no polares. La capa acuosa se separa y se enfría a 0°C seguido al ajustar el pH ~ 6 a 7 utilizando HCl 6 N ac. El sólido precipitado se filtra utilizando un embudo Buchner, se lava con agua enfriada con hielo y se seca bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. Con suficiente pureza. Rendimiento: 60.0 g (76.3 %). TLC (acetato de etilo al 70% en hexano) R<sub>f</sub> = 0.05; LCMS: Rt<sub>H8</sub> = 0.193; [M + 1]<sup>+</sup> = 215.9 y 217.9; HPLC Rt<sub>H9</sub> = 3.025 min (98 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.71 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 3.71 (s, 3H).

c) éster de etilo de ácido (2-Bromo-piridin-4-il)-acético

A una solución de ácido (2-Bromo-piridin-4-il)- acético (60.0 g, 277.7 mmol) en etanol (600 ml), se agrega ácido sulfúrico conc. (5.0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 9 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida para eliminar el solvente completamente. El residuo obtenido se enfría a 0° C y el pH se ajusta a 8 utilizando solución de NaHCO<sub>3</sub> acuosa al 10%. Los contenidos resultantes se trabajan con acetato de etilo al lavar con agua, solución salina y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna del compuesto crudo utilizando acetato de etilo al 15% en hexano como eluyente proporciona el compuesto del título como un aceite marrón. Rendimiento: 65.0 g (88.5 %). TLC (acetato de etilo al 30% en hexano) R<sub>f</sub> = 0.39; LCMS: Rt<sub>H7</sub> = 0.824 [M + 1]<sup>+</sup> = 243.8 y 245.8; HPLC Rt<sub>H9</sub> = 3.759 min (69 %); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.32 (t, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.21-7.15 (M, 1H), 4.18 (q, 2H), 1.27 (t, 3H).

d) éster de etilo de ácido 2-(2-Bromo-piridin-4-il)-3-hidroxi-2-hidroximetil-propiónico

A una mezcla agitada enfriada con hielo de éster de etilo de ácido (2-Bromo-piridin-4-il)- acético (40.0 g, 163.93 mmol) y paraformaldehído (9.84 g, 327.8 mmol) en DCM seco se agrega 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7- eno (1.49 g, 1.49 ml, 9.83 mmol) y se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se trata con ácido (1R)-(-)-10-canfor sulfónico (2.283 g, 9.83 mmol) a 0°C y la capa orgánica se lava con solución salina y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La concentración de capa orgánica proporciona materialol aceitoso gomoso. El compuesto crudo purificado sobre trietil amina tratada con gel de sílice utilizando metanol al 5-8% en DCM como eluyente proporciona el compuesto del título como un líquido marrón. Rendimiento = 20.0 g (40%). TLC (acetato de etilo al 30% en hexano) R<sub>f</sub> = 0.06; LCMS: Rt<sub>H7</sub> = 0.191; [M + 1]<sup>+</sup> = 303.9 y 305.8; HPLC Rt<sub>H9</sub> = 6.019 min (43%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.36-8.31 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 1H), 6.37-6.33 (m, 1H), 4.6 (d, 1H), 4.14-4.08 (m, 2H), 4.04-3.91 (m, 4H), 1.13 (t, 3H).

e) éster de etilo de ácido 5-(2-Bromo-piridin-4-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-5-carboxílico

Una mezcla de éster de etilo de ácido 2-(2-Bromo-piridin-4-il)-3-hidroxi-2-hidroximetil-propiónico (30.0 g, 98.6 mmol) 2,2-dimetoxi propano (51.11 g, [60.5 ml], 493.1 mmol) y ácido (1R)-(-)-10-canfor sulfónico (5.72 g, 24.65 mmol) en DMF (100 ml) se calienta a 80° C durante 10 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se trabaja al lavar con agua, solución salina, seguido por secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida y el producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna utilizando acetato de etilo al 10% en hexano para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo. Rendimiento = 18.15 g (53%). TLC (acetato de etilo al 30% en hexano) R<sub>f</sub> = 0.52; LCMS: Rt<sub>H7</sub> = 1.487; [M + 1]<sup>+</sup> = 344.0 y 346.0; HPLC Rt<sub>H9</sub> = 7.6 min (74 %); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.41-8.34 (t, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 4.51 (dd, 2H), 4.27-4.21 (q, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.23 (t, 3H).

f) éster de etilo de ácido 5-(2-Bromo-piridin-4-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-5-carboxílico

Una solución de LiOH.H<sub>2</sub>O (11.1 g, 263.5 mmol) en agua (10 ml) se agrega a una solución éster de etilo de ácido de 5-(2-bromo-piridin-4-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-5-carboxílico (18.1 g, 52.7 mmol) en etanol (60 ml) a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para eliminar el solvente completamente. La masa húmeda obtenida se enfría a 0°C, se hace ácida con ácido acético glacial (para mantener el pH ~6) y el producto se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se lava con solución salina y se concentra para producir el sólido marrón que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento = 14.1 g (85 %). TLC (acetato de etilo al 50% en hexano) R<sub>f</sub> = 0.03; LCMS: R<sub>tH8</sub> = 0.343 [M + 1]<sup>+</sup> = 316.0, 318.0; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.28-8.21 (t, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 4.21-3.95 (dd, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).

g) 5-(2-Bromo-piridin-4-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilamina

Se agrega azida de difenil fosforilo (14.3 mL, 66.45 mmol) a una solución de éster de etilo de ácido 5-(2-Bromo-piridin-4-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-5-carboxílico (14.0 g, 44.3 mmol) y trietil amina (17.24 ml, 133.0 mmol) en tolueno (100 ml) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se calienta a 80°C bajo agitación constante durante 7 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para eliminar el solvente completamente. El residuo obtenido después de concentración se disuelve en THF (100 ml) y se enfría a 0°C. Se agrega en forma de gotas solución de NaOH ac. 2 N y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para eliminar THF y el residuo obtenido se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, solución salina y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida para obtener proporcióna un material oleoso de color marrón que se sólidoifica a baja temperatura (< 10°C). Rendimiento = 9.5 g (75%). TLC (acetato de etilo al 50% en hexano) R<sub>f</sub> = 0.15; LCMS: R<sub>tH7</sub> = 0.083; [M + 1]<sup>+</sup> = 287.0 y 289.0.

h) N-[5-(2-Bromo-piridin-4-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-il]-2-cloro-acetamida

A una solución de 5-(2-bromo-piridin-4-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilamina (9.5 g, 33.1 mmol) en DCM (100 ml) se agrega Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. (8.7 g en 50 ml) a 0°C y con agitación continua durante 5 min. Se agrega cloruro de Cloroacetilo (2.9 ml, 36.41 mmol) a la mezcla de reacción resultante en forma de gotas y se agita durante 30 min a 0°C. La masa de reacción se diluye con DCM (200 ml) y capa orgánica se lava sucesivamente con agua, solución salina, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo presión reducida para obtener sólido marrón. El producto se utiliza directamente en la siguiente etapa con purificación adicional. Rendimiento = 10.2 g (85%). TLC (acetato de etilo al 50% en hexano) R<sub>f</sub> = 0.15; LCMS: R<sub>tH8</sub> = 0.55 [M + 1]<sup>+</sup> = 363.0 y 364.9.

i) N-[1-(2-Bromo-piridin-4-il)-2-hidroxi-1-hidroximetil-etil]-2-cloro-acetamida

Una solución de N-[5-(2-bromo-piridin-4-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-il]-2-cloro-acetamida (10.0 g, 27.6 mmol) en DCM (150 ml) se enfría a 0°C durante 10 min. y se agrega ácido trifluorometil acético (15.0 ml). Con agitación continua durante 2 h y los contenidos resultantes se concentran bajo presión reducida. El residuo formado se basifica con solución de NH<sub>4</sub>OH ac. y el producto se extrae con acetato de etilo (3 x 200 ml) al lavar capa orgánica con solución salina (5.0 ml) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un líquido marrón que se lleva a la siguiente etapa sin ninguna purificación. Rendimiento = 8.1 g (91 %). TLC (acetato de etilo al 70% en hexano) R<sub>f</sub> = 0.15; LCMS: R<sub>tH8</sub> = 0.12 [M + 1]<sup>+</sup> = 322.9 y 324.9; HPLC R<sub>tH9</sub> = 5.266 min (61 %), 5.104 (25 %).

j) 5-(2-Bromo-piridin-4-il)-5-hidroximetil-morfolin-3-ona

A una solución de N-[1-(2-bromo-piridin-4-il)-2-hidroxi-1-hidroximetil-etil]-2-cloro-acetamida (8.0 g, 24.8 mmol) en t-BuOH (50 ml) se agrega t-BuOK (5.5 g, 49.6 mmol) y NaI (0.375 g, 2.48 mmol) y se calienta a 90°C durante 1 h. La masa de reacción se concentra bajo presión reducida y se diluye el residuo con EtOAc. La capa orgánica se separa y se lava con solución de cloruro de amonio, solución salina seguida por secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna utilizando metanol 5% en DCM para obtener el compuesto del título como una goma marrón pálido. Rendimiento = 3.25 g (46 %). TLC (acetato de etilo) R<sub>f</sub> = 0.17; LCMS: R<sub>tH8</sub> = 0.12; [M + 1]<sup>+</sup> = 286.7 y 289.

k) 5-(2-Bromo-piridin-4-il)-5-fluorometil-morfolin-3-ona

A una suspensión de 5-(2-bromo-piridin-4-il)-5-hidroximetil-morfolin-3-ona (3.25 g, 11.0 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.5 g, 13.06 mmol) en THF seco (15 ml) se agrega trifluoruro de dietilaminoazufre (2.25 ml, 17.0 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. Se agrega de nuevo Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (3.5 g) a la mezcla de reacción y se agita durante 4 h a temperatura ambiente. Los sólidos presentes en la mezcla de reacción se filtran a través de embudo Buchner. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna utilizando metanol al 5% en DCM para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. Rendimiento = 2.1 g (66 %). TLC (acetato de etilo al 50% en hexano) R<sub>f</sub> = 0.17; LCMS: R<sub>tH7</sub> = 0.201; [M + 1]<sup>+</sup> = 289 y 291; HPLC: R<sub>tH9</sub> = 5.171 min. (50%) y 5.063 (21 %).

l) ácido 5-Cloro-4,6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico [4-(3-fluorometil-5-oxo-morfolin-3-il)-piridin-2-il]-amida

Una solución agitada de 5-(2-bromo-piridin-4-il)-5-fluorometil-morfolin-3-ona (0.2 g, 0.695 mmol), ácido 5-cloro-4,6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico (Ácido 2) (0.135 g, 0.763 mmol) y carbonato de cesio (0.678 g, 2.085 mmol) en 1,4-dioxano (5.0 ml) se desgasifica con argón durante 10 min. Se agrega 4,5-Bis(difenil fosfino)-9,9-dimetil xantenos (0.041 g, 0.035 mmol) a la mezcla resultante y se desgasifica de nuevo durante 10 min. Luego se agrega Tris(dibencilidenoacetona) di paladio (0) (0.032 g, 0.07 mmol) por último y se desgasifica con argón durante 5 min adicionales. La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 20 h y se enfría a temperatura ambiente. Se agrega agua a la mezcla de reacción y el producto se extrae con acetato de etilo al lavar con solución salina seguido por secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido pegajoso que se utiliza para la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento = 0.14 g (52%). TLC (acetato de etilo al 50% en hexano) R<sub>f</sub> = 0.45; LCMS: Rt<sub>H8</sub> = 0.868 [M + 1]<sup>+</sup> = 384.0; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.7 (s, 1H), 8.51-8.41 (m, H), 7.51-7.46 (d, 1H), 7.34-7.16 (m, 1H), 4.99-4.60 (m, 2H), 4.34-3.79 (m, 4H).

m) ácido 5-Cloro-4,6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico[4-(3-fluorometil-5-tioxo-morfolin-3-il)-piridin-2-il]-amida

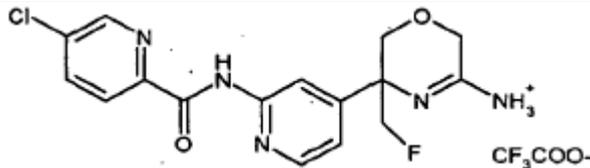
Se agrega reactivo de Lawesson (0.46 g, 1.135 mmol) a una solución agitada de ácido 5-cloro-4,6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico [4-(3-fluorometil-5-oxo-morfolin-3-il)-piridin-2-il]-amida (0.14 g, 0.378 mmol) en THF (4.0 ml) y se calienta a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para obtener producto crudo como un sólido pegajoso que se purifica mediante cromatografía de columna utilizando acetato de etilo al 25% en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título como un sólido pegajoso. Rendimiento = 0.095 g (65%). TLC (acetato de etilo al 30% en hexano) R<sub>f</sub> = 0.61; LCMS: Rt<sub>H8</sub> = 1.489 [M + 1]<sup>+</sup> = 399.8.

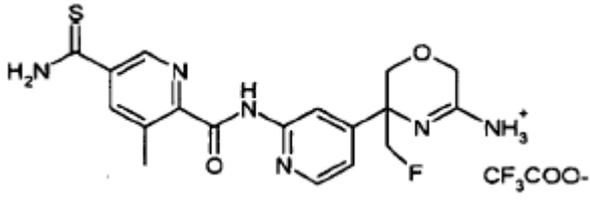
n) acetato de 5-{2-[(5-Cloro-4,6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carbonil)-amino]-piridin-4-il}-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il-amonio

Una solución de ácido 5-Cloro-4,6-dideutero-3-trideuterometil-piridina-2-carboxílico[4-(3-fluorometil-5-tioxomorfolin-3-il)-piridin-2-il]-amida (0.095 g, 0.238 mmol) en amoniaco metabólico al 10% (5.0 ml) se agita en un tubo sellado durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para obtener semi-sólido. El producto se purifica mediante Método de HPLC preparativo para obtener el compuesto del título como un semi sólido. Condiciones para HPLC preparativo: Columna: Agilent Zorbax XDB C18. Fase móvil: A: 10 mM; acetato de amonio; B: ACN, 60 ml; Flujo: 20ml/min.; Gradiente: 0-30, 2-40, 10-80. Rendimiento = 28 mg (31 %). LCMS: Rt<sub>H7</sub> = 0.191 [M + 1]<sup>+</sup> = 383.1; HPLC: Rt<sub>H9</sub> 3.208 min (97 %); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.52 (s, 1H), 8.35 (dd, 2H), 7.28 (d, 1H), 6.15 (br. s, 1H), 4.51-4.28 (m, 2H), 4.07-3.94 (m, 3H), 3.69 (d, 2H), 1.89 (s, 3H); <sup>19</sup>F RMN (376.1): δ -218.9.

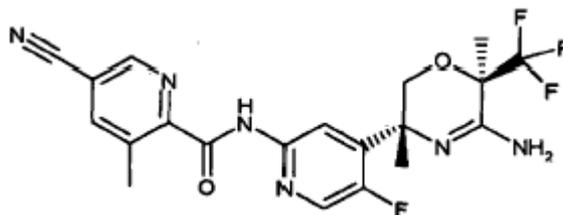
**Ejemplos 14 y 15:** Los compuestos enumerados en Tabla 6 se preparan mediante un procedimiento análogo a aquel utilizado en el Ejemplo 13.

Tabla 6

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z; (M+1) <sup>+</sup> ]
14	 <p>Trifluoro-acetato de 5-{2-[(5-Cloro-piridina-2-carbonil)-amino]-piridin-4-il}-5-fluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il-amonio</p>	10.3 (br. s, 1H), 8.83 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.45 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.26-8.18 (m, 2H), 7.31 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 6.07 (brs, 2H), 4.51-4.28 (m, 2H), 4.06-3.93 (m, 4H), 3.7-3.67 (m, 2H).	LCMS: Rt <sub>H7</sub> = 0.112 [M + 1] <sup>+</sup> = 363.9

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z; (M+1)+]
15	 <p>Trifluoro -acetato de 5-Fluorometil-5-{2-[(3-metil-5-tiocarbamoil-piridina-2-carbonil)-amino]-piridina-4-il}-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il-amonio</p>	8.96 (d, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.45 (d, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 5.11-4.99 (m, 2H), 4.72 (s, 3H), 4.27-4.19 (m, 2H), 4.16-4.08 (m, 2H).	LCMS: Rt <sub>H7</sub> = 0.118; [M + 1] <sup>+</sup> = 403.1

**Ejemplo 16:** ácido 5-Ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico [4-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida



5

a) 2-(2-Bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-propan-2-ol

A una solución de 2-bromo-5-fluoro-piridina (CAS 41404-58-4, 25.0 g, 139 mmol) en THF (300 ml) se agrega en forma de gotas LDA (100 ml de una solución 2 M en THF/heptano/etilbenceno, 200 mmol) a -78°C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se continúa la agitación durante 1 h a -78°C, luego se agrega en forma de gotas acetona (20.44 ml, 16.17 g, 278 mmol) y se continúa la agitación a -78°C durante otra 1 h. La mezcla de reacción se detiene con solución de NH<sub>4</sub>Cl 1 M ac. y se diluye con EtOAc. Las fases se separan y la fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran, se concentran. La cromatografía flash sobre gel de sílice (gradiente ciclohexano: EtOAc 100:0 a 90:10) seguida por cristalización desde pentano produce el compuesto del título como un sólido incoloro. HPLC Rt<sub>H4</sub>= 0.81 min; ESIMS: 234, 236 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.32 (br s, 1H), 7.71 (d, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.90 (t, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 1H), 1.39 (s, 3H).

b) 2-Bromo-5-fluoro-4-isopropenil-piridina

A una solución de 2-(2-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-propan-2-ol (24.7 g, 106 mmol) y anhídrido metanosulfónico (55.1 g, 317 mmol) en DCM (250 ml) se agrega trietilamina (58.8 ml, 422 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Se agregan otro 1 eq. (18 g) de anhídrido metanosulfónico y 1.2 eq. (17 ml) de trietilamina y la mezcla de reacción se agita unas 20 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detiene con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 1M y se diluye con DCM. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae de nuevo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. La cromatografía flash sobre gel de sílice (hexano: EtOAc 8:1) produce el compuesto del título como un líquido incoloro claro. HPLC Rt<sub>H4</sub>= 1.12 min; ESIMS: 216, 218 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 5.48-5.44 (m, 2H), 2.14 (s, 3H).

c) 2-(2-Bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-propano-1,2-diol

A una solución de 2-bromo-5-fluoro-4-isopropenil-piridina (17.1 g, 79 mmol) en acetona (50 mL) y H<sub>2</sub>O (100 mL) se agrega óxido de N-metil morfolina (10.51 g, 87 mmol) y OsO<sub>4</sub> (4.97 mL, 4.02 g, 0.396 mmol). La mezcla bifásica se agita a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se detiene con hidrosulfito de sodio (1.516 g, 8.71 mmol) en H<sub>2</sub>O (50 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se filtra a través de celita y la almohadilla de celita se lava tres veces con acetona. Los filtrados combinados se evaporan y el residuo se toma con EtOAc y solución de NaOH ac. 1 N Las fases se separan y la fase acuosa se extrae de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y concentran para producir el compuesto del

30

título como un sólido púrpura claro. HPLC  $R_{tH4}$  = 0.60 min; ESIMS: 250, 252 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.32 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.89 (t, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.53-3.45 (m, 1H), 1.39 (s, 3H).

d) Éster de 2-(2-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-2-hidroxi-propilo de ácido metanosulfónico

5 A una suspensión de 2-(2-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-propano-1,2-diol (17.45 g, 69.8 mmol) y trietilamina (19.45 ml, 14.12 g, 140 mmol) en DCM (350 ml) a 0°C se agrega en forma de gotas cloruro de metanosulfonilo (5.71 ml, 8.39 g, 73.3 mmol) durante un periodo de 10 min. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 min, luego se detiene con solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. 1M Las fases se separan, la fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. La cromatografía flash sobre gel de sílice (gradiente heptano: EtOAc 0-5 min 88:12, 5-37.5 min 24:76) produce el  
10 compuesto del título como un aceite claro. HPLC  $R_{tH4}$  = 0.76 min; ESIMS: 328, 330 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.22 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 4.58-4.47 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.00 (s, 1H), 1.64 (s, 3H).

e) 1-Azido-2-(2-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-propan-2-ol

15 A una solución de éster de 2-(2-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-2-hidroxi-propilo de ácido metanosulfónico (10.36 g, 31.6 mmol) en etanol (160 ml) se agrega NaN<sub>3</sub> (5.13 g, 79.0 mmol) y NH<sub>4</sub>Cl (8.44 g, 158.0 mmol). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluye con H<sub>2</sub>O y TBME y las fases se separan. La fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con TBME, las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. HPLC  $R_{tH4}$  = 0.89 min; ESIMS: 275, 277 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 1.61 (s, 3H).

f) Éster de 2-azido-1-(2-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-1-metil-etilo ácido metanosulfónico

20 A 0°C, se agrega en forma de gotas cloruro de metanosulfonilo (2.04 ml, 3.00 g, 26.20 mmol) a una solución de 1-azido-2-(2-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-propan-2-ol (6.00 g, 21.81 mmol) y NEt<sub>3</sub> (3.65 ml, 2.65 g, 26.2 mmol) en DCM (200 ml). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 h, luego durante otra h a 0°C a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detiene con solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. 1 M y se diluye con DCM. Las fases se separan y la fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. La purificación con HPLC (Columna Alltech Grom Saphir 65 Si 10 mM, 250x50 mm, gradiente n-heptano: EtOAc 0-1.6 min 85:15, 1.6-16 min 0:100, 16-21.2 min 0:100, flujo 100ml/min, detección 254 nm) produce el compuesto del título así como también el material de partida recuperado que se puede hacer reaccionar de nuevo de acuerdo con el procedimiento anterior. HPLC  $R_{tH4}$  = 0.96 min; ESIMS: 353, 355 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.28 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

30 g) 2-Bromo-5-fluoro-4-[2-metil-1-(2-nitro-bencenosulfonil)-aziridin-2-il]-piridina

35 Una mezcla de éster de 2-azido-1-(2-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-1-metil-etilo ácido metanosulfónico (2.1 g, 6.09 mmol) y PPh<sub>3</sub> (1.597 g, 6.09 mmol) en THF (20 mL) se agita a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se evapora hasta secado, el residuo se toma con TBME y solución de ácido cítrico al 10%. La fase acuosa se extrae de nuevo con TBME, las fases orgánicas combinadas se lavan con H<sub>2</sub>O. Las fases acuosas combinadas se basifican utilizando solución de NaOH ac. 2N y tres veces se extrae con TBME. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y concentran para producir 2-bromo-5-fluoro-4-(2-metil-aziridin-2-il)-piridina en una mezcla con Ph<sub>3</sub>PO que se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional, HPLC  $R_{tH4}$  = 0.96 min; ESIMS: 231, 233 [(M + H)<sup>+</sup>].

40 A una solución de 2-bromo-5-fluoro-4-(2-metil-aziridin-2-il)-piridina cruda (3.17 g como una mezcla al 45% con Ph<sub>3</sub>PO, 6.17 mmol) y cloruro de 2-nitrobenzo-1-sulfonilo (1.368 g, 6.17 mmol) en THF (23.15 mL) y H<sub>2</sub>O (7.72 mL) se agrega N-metil morfolina y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 h. Se agrega Alox neutro (2-3 espátula) y la mezcla de reacción se filtra a través de celita, se lava con DCM y los filtrados se diluyen con DCM y solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. 1 M. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae de nuevo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran. La cromatografía flash sobre gel de sílice (heptano: EtOAc 4:1 a 3:1) seguida por recristalización desde EtOAc/hexano produce el compuesto del título como un sólido incoloro. HPLC  $R_{tH4}$  = 1.11 min; ESIMS: 416, 418 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.31-8.30 (m, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.86-7.77 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.09 (s, 3H).

h) Éster de etilo de ácido (R)-2-[(RS)-2-(2-Bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-2-(2-nitro-bencenosulfonilamino)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propiónico

50 A una solución de 2-bromo-5-fluoro-4-[2-metil-1-(2-nitro-bencenosulfonil)-aziridin-2-il]-piridina (795 mg, 1.91 mmol) y éster de etilo de ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (498 mg, 2.67 mmol) en DMF (8 ml, solución seca previamente sobre mol. tamices) se agrega NaH (99 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 2.48 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se detiene con

HCl ac. 1N y se diluye con H<sub>2</sub>O y TBME. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con TBME. Las fases orgánicas combinadas se lavan con H<sub>2</sub>O, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. La cromatografía flash sobre gel de sílice (heptano: EtOAc 1:1) produce el compuesto del título (mezcla de diastereómeros) como un sólido incoloro. HPLC Rt<sub>H4</sub>= 1.26 min; ESIMS: 602, 604 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.99 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.79-7.61 (m, 4H), 6.94 (m, 1H), 4.45-4.33 (m, 2H), 3.94-3.81 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.61 (m, 3H), 1.40-1.34 (m, 3H).

i) (R)-2-[(RS)-2-(2-Bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-2-(2-nitro-bencenosulfonilamino)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propionamida

Una solución de éster de etilo de ácido (R)-2-[(RS)-2-(2-Bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-2-(2-nitro-bencenosulfonilamino)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propiónico (920 mg, 1.527 mmol) en NH<sub>3</sub>/MeOH 7N (11 ml) se agita en un frasco de vidrio sellado a 55°C durante 44 h. La mezcla de reacción se evapora hasta secado para dar un sólido amarillo que se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional (mezcla de diastereómeros). Rt<sub>H4</sub>= 1.03 min; ESIMS: 573, 575 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (m, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.80-7.63 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 1.84 (2s, 3H), 1.69 (2s, 3H).

j) N-[(RS)-1-(2-Bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-2-((R)-1-ciano-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-1-metil-etil]-2-nitro-bencenosulfonamida

A una solución seca de (R)-2-[(RS)-2-(2-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-2-(2-nitro-bencenosulfonil-amino)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propionamida (860 mg, 1.35 mmol) en DCM (9 ml) se agrega a temperatura ambiente NEt<sub>3</sub> (0.470 ml, 342 mg, 3.38 mmol). A 0°C, se agrega en forma de gotas anhídrido trifluoroacético (0.229 ml, 340 mg, 1.62 ml). La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y agitar durante 1.5 h. La mezcla de reacción se diluye con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 1 M y DCM. Las fases se separan y la fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y concentran para producir el compuesto del título crudo como un sólido de color naranja que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional (mezcla de diastereómeros). Rt<sub>H4</sub>= 1.19 min; ESIMS: 555, 557 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.01-7.93 (m, 2H), 7.79-7.63 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 1.85-1.84 (2d, 3H), 1.78-1.76 (2d, 3H).

k) (2R,5R)- y (2R,5S)-5-(2-Bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3- ilamina

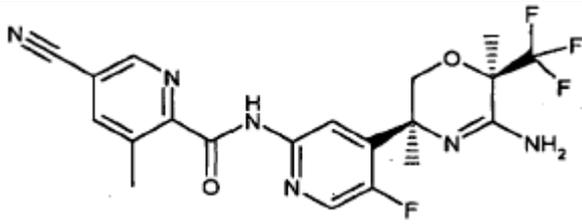
Una mezcla de N-[1-(2-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-2-((R)-1-ciano-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-1-metiletil]-2-nitro-bencenosulfonamida (585 mg, 1.053 mmol), N-acetilcisteína (344 mg, 2.107 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (291 mg, 2.107 mmol) en EtOH (7 ml) se agita a 85°C durante 68 h bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se concentra a 1/3 de su volumen y se diluye con solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. al 10% fría y TBME. Las fases se separan y la fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con TBME. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. 1M y solución salina, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. La purificación con HPLC (columna Alltech Grom Saphir65 Si 10 mM, 150x30 mm, gradiente n-heptano:EtOAc:MeOH 0-1.2 min 68:30:2, 1.2-9 min 0:80:20, 9-12 min 0:65:35, flujo: 50 ml/min, detección: 254 nm) se separa el diastereómero (2R,5R)- del diastereómero (2R,5S) del compuesto del título. Rt<sub>H4</sub>= 0.70 min; ESIMS: 370, 372 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): (2R,5R)- diastereómero δ 8.39 (br s, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.28 (br s, 2H), 3.94 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.41 (s, 3H); (2R,5S)-diastereómero δ 8.37 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.34 (br s, 2H), 3.91 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

l) ácido 5-Ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico [4-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida

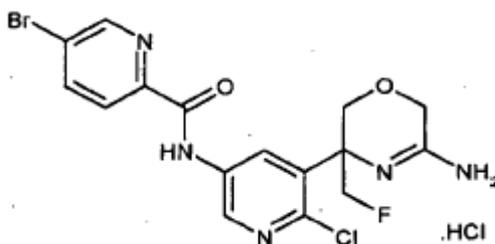
Una mezcla de ácido 5-Ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico amida (43.5 mg, 0.270 mmol), (2R,5R)-5-(2-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]-oxazin-3-ilamina (100.0 mg, 0.270 mmol), Xantphos (14.1 mg, 0.024 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (123.0 mg, 0.378 mmol) en dioxano (2.5 ml) se desgasifica con argón durante 5 min, luego se agrega Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (7.42 mg, 8.11 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 60°C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluye con H<sub>2</sub>O y TBME. Las fases se separan y la fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con TBME. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El HPLC preparativo (Columna Alltech Grom Saphir 65 Si 10 mM, 150x30 mm, gradiente n-heptano:EtOAc:MeOH 0-1.2 min 68:30:2, 1.2-9 min 0:80:20, 9-12 min 0:65:35, flujo: 50 ml/min, detección: 254 nm) produce el compuesto progenitor como un sólido incoloro. Rt<sub>H4</sub>= 0.83 min; ESIMS: 451 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.80 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.30 (dd, 1H), 6.24 (br s, 2H), 3.97 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H).

El compuesto en la Tabla 7 se puede preparar mediante un procedimiento análogo a aquel utilizado en el Ejemplo 16.

Tabla 7

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z; (M+1) <sup>+</sup> ]
17	 <p>Ácido 5-Ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico [4-((3S,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida</p>	10.75 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.27 (d, 1H), 6.21 (br s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.44 (s, 3H).	UPLCMS: Rt <sub>H4</sub> = 0.79 [M+1] = 451

**Ejemplo 18:** Clorhidrato de ácido 5-Bromo-piridina-2-carboxílico [5-(5-amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-6-cloro-piridin-3-il]-amida



5

a) 5-Bromo-2-cloro-3-nitrometil-piridina

A una solución de 5-bromo-3-bromometil-2-cloro-piridina (4.10 g, 14.37 mmol) en TBME (50.3 ml) en un matraz envuelto en una lámina de estaño se agrega nitrito de plata (2.65 g, 17.24 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h. El sólido se filtra, se enjuaga con TBME y el filtrado se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano/EtOAc 3:2) para proporcionar el compuesto del título como aceite marrón pálido. HPLC: Rt<sub>H4</sub>= 0.91 min; ESIMS [M-H]<sup>-</sup>= 248.9, 251.0; <sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.71 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 5.92 (s, 2H).

10

b) 2-(5-Bromo-2-cloro-piridin-3-il)-2-nitropropano-1,3-diol

A una solución de 5-bromo-2-cloro-3-nitrometil-piridina (286 mg, 1.14 mmol) en dioxano (2.3 ml) se agrega formaldehído ac. al 35% (215 mg, 2.50 mmol), trietilamina (0.079 ml, 0.57 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h, a la mezcla se agrega una mezcla de NaCl ac. saturado y HCl 12N (0.05 ml, 0.6 mmol). Luego la mezcla se extrae con TBME las capas orgánicas combinadas se lavan con NaCl ac. saturado, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano/ EtOAc 1:1) para proporcionar el compuesto del título como sólido incoloro. P.f. 162-163° C. HPLC: Rt<sub>H4</sub>= 0.69 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup>= 311.0, 313.0; <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.64 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 5.60 (t, 2H), 4.34 (dd, 2H), 4.19 (dd, 2H).

15

20

c) 2-(5-Bromo-2-cloro-piridin-3-il)-2-nitropropano-1,3-diol

A una suspensión de polvo de zinc (2.03 g, 31 mmol) en ácido acético (8.6 ml) se agrega en forma de gotas dentro de 1 h una solución de 2-(5-bromo-2-cloro-piridin-3-il)-2-nitropropano-1,3-diol (1.61 g, 5.17 mmol) en ácido acético (17.3 ml) y DMF (5.2 ml), mientras que se mantiene la temperatura entre 30 y 40°C (enfriamiento con hielo), la mezcla de reacción se agita a 40°C durante 1.5 h. La mezcla se filtra, el residuo se enjuaga con metanol y a 0°C el filtrado se vierte sobre una mezcla 1:1 de EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado. El pH se ajusta a 12 mediante adición de NaOH 1 N, las capas se separan y la fase acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaCl ac. saturado, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan para proporcionar el compuesto del título como sólido

25

amarillo. HPLC:  $R_{t_{H5}} = 0.22$  min; ESIMS  $[M+H]^+ = 281.0, 283.0$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.43 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 4.80 (t, 2H), 3.93 (dd, 2H), 3.67 (dd, 2H), 2.18 (br. s, 2H).

d) N-[1-(5-Bromo-2-cloro-piridin-3-il)-2-hidroxi-1-hidroximetil-etil]-2-cloro-acetamida

- 5 A una suspensión de 2-(5-bromo-2-cloro-piridin-3-il)-2-nitropropano-1,3- diol (904 mg, 3.21 mmol) en DCM (64 ml) se agrega piridina (2.6 ml, 32.1 mmol), después de enfriamiento a  $-30^\circ C$  se agrega una solución de cloruro de cloroacetilo (1.022 ml, 12.84 mmol) en DCM (32 ml) dentro de 10 min., la mezcla de reacción se agita a  $-30^\circ C$  durante 1.5 h. a  $-30^\circ C$  se agrega HCl 1M y DCM, las capas se separan, la fase acuosa se extrae con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavan con mitad de  $NaHCO_3$  ac. saturado y mitad de NaCl ac. saturado, se secan con  $Na_2SO_4$  y se evaporan. El producto peracetilado obtenido se disuelve en metanol (19.3 ml) y se agrega polvo de  $K_2CO_3$  (222 mg, 1.6 mmol), la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Después de adición de HCl 1M y TBME las capas se separan, la capa acuosa se extrae con TBME, las capas orgánicas combinadas se lavan con mitad de NaCl ac. saturado, se secan con  $Na_2SO_4$  y se evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc 1:0 a ciclohexano/EtOAc 0:1) para proporcionar el compuesto del título como sólido incoloro. HPLC:  $R_{t_{H5}} = 0.51$  min; ESIMS  $[M+H]^+ = 356.9, 358.9$ ;  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.44 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 5.08 (t, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 2H).

e) 5-(5-Bromo-2-cloro-piridin-3-il)-5-hidroximetil-morfolin-3-ona

- 20 A una suspensión de N-[1-(5-bromo-2-cloro-piridin-3-il)-2-hidroxi-1-hidroximetil-etil]-2-cloro-acetamida (622 mg, 1.74 mmol) en tert-butanol (10.2 ml) se agrega a  $0^\circ C$  potasio tert-butóxido (292 mg, 2.61 mmol), la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se agrega agua y el tert-butanol se evapora, la mezcla se extrae con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavan con mitad de NaCl ac. saturado, se secan con  $Na_2SO_4$  y se evaporan para proporcionar el compuesto del título como espuma beige. HPLC:  $R_{t_{H4}} = 0.58$  min; ESIMS  $[M+H]^+ = 320.9, 322.9$ ;  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.56 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 5.44 (t, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.94 (dd, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.86 (d, 1H).

25 f) 5-(5-Bromo-2-cloro-piridin-3-il)-5-fluorometil-morfolin-3-ona

- 30 A una suspensión de 5-(5-bromo-2-cloro-piridin-3-il)-5-hidroximetil-morfolin-3-ona (547 mg, 1.70 mmol) en THF (13.6 ml) se agrega a  $0^\circ C$  dentro de 5 min una solución de DAST (1.01 ml, 7.65 mmol) en THF (7.2 ml), la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se enfría a  $0^\circ C$ , se agrega mitad de  $Na_2CO_3$  ac. saturado y la mezcla se extrae con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavan con mitad de NaCl ac. saturado, se seca con  $Na_2SO_4$  y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano/ EtOAc 1:4) para proporcionar el compuesto del título como sólido incoloro. HPLC:  $R_{t_{H5}} = 0.66$  min; ESIMS  $[M-H]^- = 320.8, 322.8$ ;  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.80 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 5.01 - 4.93 (m, 1H), 4.92 - 4.85 (m, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.95 (d, 1H).

g) 5-[5-(Benzhidrilideno -amino)-2-cloro-piridin-3-il)-5-fluorometil-morfolin-3-ona

- 35 A una solución de 5-(5-bromo-2-cloro-piridin-3-il)-5-fluorometil-morfolin-3-ona (199 mg, 0.615 mmol), benzofenona imina (86 mg, 0.473 se agrega) y  $Cs_2CO_3$  (620 mg, 1.89 mmol) en tolueno (4.6 ml) y dioxano (4.6 ml)  $Pd_2(dba)_3$  (22 mg, 0.024 mmol) y Xantphos (41 mg, 0.071 mmol) y la mezcla se purga con nitrógeno, la mezcla de reacción se calienta a  $100^\circ C$  durante 4 h. Después de enfriamiento a  $0^\circ C$  se agrega agua y la mezcla se extrae con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan con  $Na_2SO_4$  y se evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano/EtOAc 1:4) para proporcionar el compuesto del título como espuma amarillenta.

HPLC:  $R_{t_{H5}} = 1.11$  min; ESIMS  $[M+H]^+ = 424.1$ ;  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.71 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.36 (d, 4H), 7.16 (d, 2H), 4.87 - 4.70 (m, 2H), 4.28 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.80 (d, 1H).

45 h) 5-(5-Amino-2-cloro-piridin-3-il)-5-fluorometil- morfolina-3-tiona

- 50 A una solución de 5-[5-(benchidrilideno-amino)-2-cloro-piridin-3-il)-5-fluorometil-morfolin-3-ona (206 mg, 0.467 mmol) en THF (2.4 ml) se agrega reactivo de Lawessons (189 mg, 0.467 mmol), la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 h. El solvente se evapora y se agregan el producto crudo disuelto en THF (12 ml), HCl 2M (6.3 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 17 h. Después de enfriamiento a  $0^\circ C$  se agrega  $K_2CO_3$  ac. 2M y la mezcla básica se extrae con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavan con mitad de NaCl ac. saturado, se secan con  $Na_2SO_4$  y se evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc 1:0 a ciclohexano/EtOAc 0:1) para proporcionar el compuesto del título como espuma beige.

HPLC:  $R_{t_{H5}} = 0.59$  min; ESIMS  $[M+H]^+ = 276.0$ ;  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.99 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.99 (dd, 1H), 4.82 (dd, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 3H), 3.96 (d, 1H).

i) ácido 5-Bromo- piridina-2- carboxílico [6-cloro-5-(3-fluorometil-5-tioxo-morfolin-3-il)-piridin-3-il]-amida

5 Una solución de 5-(5-amino-2-cloro-piridin-3-il)-5-fluorometil-morfolina-3-tiona (33 mg, 0.12 mmol), ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (36 mg, 0.18 mmol) y HOAt (29 mg, 0.215 mmol) en DMF (0.4 ml) se enfría a 0° C y DIPEA (0.042 ml, 0.24 mmol) y EDC (34 mg, 0.18 mmol) se agregan, la mezcla de reacción se agita a 0°C durante 10 min, luego se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche. A 0°C se agrega  $KHCO_3$  ac. 1 M y la mezcla se extrae con tolueno. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan con  $Na_2SO_4$  y se evaporan. El residuo se pone en DCM/MeOH 65/35 desde el cual el producto inicia la cristalización. La filtración, enjuague del material cristalizado con DCM y secado proporcionan el compuesto del título como cristales amarillos.

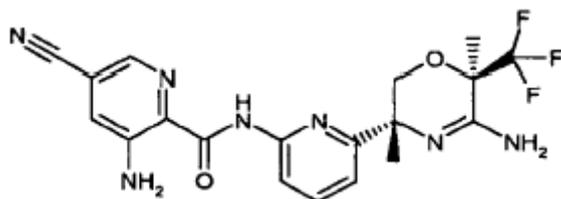
TLC (ciclohexano/EtOAc 1:1)  $R_f = 0.45$ ; HPLC:  $R_{t_{H5}} = 1.08$  min; ESIMS  $[M+H]^+ = 458.9, 461.0$ .

j) Clorhidrato de ácido 5-Bromo-piridina-2-carboxílico[5-(5-amino-3-fluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-6-cloro-piridin-3-il]- amida

15 A una suspensión de ácido 5-Bromo-piridina-2-carboxílico [6-cloro-5-(3-fluorometil-5-tioxo-morfolin-3-il)-piridin-3-il] - amida (26 mg, 0.057 mmol) en  $NH_3$  7M en MeOH (0.23 ml) se agrega a -20°C, tert-butilhidroperóxido (0.055 ml, 0.566 mmol) y  $NH_3$  ac. al 25% (0.15 ml, 0.99 mmol), se agregan la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 80 min,  $NH_3$  7M en MeOH (0.69 ml) y con agitación continua durante 20 h. A 0°C se agrega la mitad de  $Na_2S_2O_3$  ac. saturado y la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con mitad de NaCl ac. saturado, se secan con  $Na_2SO_4$  y se evaporan. El residuo se purifica mediante TLC preparativo DCM/MeOH 9:1 para producir el compuesto deseado como espuma incolora. El producto se disuelve en DCM/MeOH, se agregan 5 equivalentes de HCl 5M en  $Et_2O$  y los solventes se evaporan para proporcionar el compuesto del título como sólido beige.

25 TLC (DCM/MeOH 9:1)  $R_f = 0.22$ ; HPLC:  $R_{t_{H5}} = 0.71$  min; ESIMS  $[M+H]^+ = 442.0, 443.9$ ;  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 11.12 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 6.02 (br. s, 2H), 4.80 - 4.66 (m, 2H), 4.13 - 3.93 (m, 4H).

**Ejemplo 19:** ácido 3-Amino-5-Ciano-piridina-2-carboxílico[6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il]-amida



a) (2R,5R)-5-(6-Amino-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-ilamina

30 A una suspensión de (2R,5R)-5-(6-bromo-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-ilamina (6.0 g, 17.04 mmol, Ejemplo 8 etapa h),  $Cu_2O$  (0.122 g, 0.852 mmol),  $K_2CO_3$  (0.471 g, 3.41 mmol) y N,N'-dimetiletilenodiamina (0.15 g, 1.704 mmol) se suspenden en etilenglicol (34 ml) se agregan 53 ml de  $NH_3$  ac. (25% p). El matraz se sella y la suspensión se agita a 60°C durante 20 h. Se obtiene una solución verde. Se agita ocasionalmente cuando es necesario el matraz para asegurar que todas las partes insolubles están en solución. La mezcla se somete a partición entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrae con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan con  $Na_2SO_4$  y se evaporan para dar 5.11 g de una resina verde, que se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (DCM/1-4% (EtOH 25%  $NH_3$  ac 9:1)) para dar 2.77 g del compuesto del título como una espuma incolora.

40 HPLC:  $R_{t_{H2}} = 2.480$  min; ESIMS: 289  $[(M+H)^+]$ ;  $^1H$ -RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.31 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.89 (br s, 2H), 5.77 (br s, 2H), 3.90 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

b) éster de tert- butilo de ácido [(2R,5R)-5-(6-Amino-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il]-carbámico

Una solución de (2R,5R)-5-(6-amino-piridin-2-il)-2,5- dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3- ilamina (2.77 g, 9.61 mmol),  $Boc_2O$  (2.31 g, 10.57 mmol) y DIPEA (2.2 ml, 12.5 mmol) en DCM (28 ml) y THF (2 ml) se agita

durante 3 días. La mezcla se evapora y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc al 10-20%) para dar 3.34 g del compuesto del título como a sólido incoloro. HPLC:  $R_{tH3} = 3.048$  min; ESIMS: 389 [(M+H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.88 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.01 (br s, 2H), 4.16 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

- 5 c) éster de tert- butilo de ácido ((2R,5R)-5-{6-[(3-Amino-5-ciano-piridina-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-carbámico

Una mezcla de éster de tert- butilo de ácido [(2R,5R)-5-(6-amino-piridin-2-il)-2,5- dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3- il)- carbámico (80 mg, 0.206 mmol), ácido 3-amino-5-cianopiridina-2- carboxílico (40.3 mg, 0.247 mmol), ácido-4, HOAt (50.5 mg, 0.371 mmol) en DMF (1 ml) y EDC.HCl (59.2 mg, 0,309 mmol) se agita durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con NaHCO<sub>3</sub> ac. y solución salina, y se seca con MgSO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O. El compuesto del título se obtiene después de cromatografía sobre gel de sílice (tolueno/1-3% EtOAc) para dar 71 mg del compuesto del título como un sólido amarillo ligeramente pálido contaminado con algo de material de partida. HPLC:  $R_{tH1} = 3.608$  min; ESIMS: 534 [(M+H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.92 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.33 (br, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.60 (s, 9H), 1.59 (s, 3H).

- d) ácido 3-Amino-5-Ciano-piridina-2-carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il]-amida

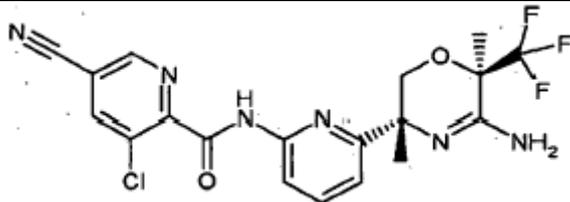
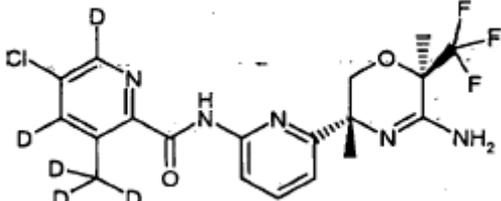
A una solución de éster de tet- butilo de ácido ((2R,5R)-5-{6 i(3-amino-5-ciano-piridina-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-carbámico (71 mg, 0.133 mmol) en DCM (3 ml) se agrega TFA (1 ml). Después de agitación durante 1.5 h la mezcla se vierte sobre Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. al 10% y se extrae tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se filtran y se evaporan. El compuesto del título (46 mg) se obtiene después de cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/15-25% (EtOAc/EtOH 9:1)) como un sólido amarillo. HPLC:  $R_{tH3} = 3.027$  min; ESIMS: 434 [(M+H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.23 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, amplio, 3H), 6.12 - 6.00, (s, amplio, 2H), 3.94 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

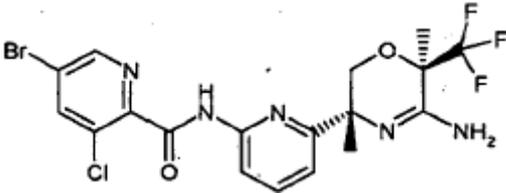
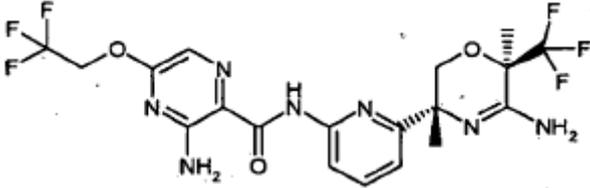
**Ejemplos 20 a 23:** Los compuestos enumerados en Tabla 8 se pueden preparar mediante un procedimiento análogo a aquel utilizado en el Ejemplo 19.

Se obtienen sales de clorhidrato de soluciones de la base libre correspondiente mediante adición de ácido clorhídrico en dioxano o ácido clorhídrico en éter de dietilo y evaporación de los solventes.

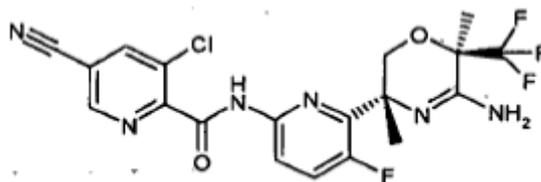
30

Tabla 8

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN	MS [m/z; (M+1) <sup>+</sup> ]
20	 <p>Ácido 3-Cloro-5-ciano-piridina-2-carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-piridin-2-il]-amida</p>	(δ; DMSO-d <sub>6</sub> ): 11.04 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.02 (br s, 2H), 3.92 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)	UPLCMS: $R_{tH4} = 0.78$ [M+1] <sup>+</sup> = 453
21		(δ; DMSO-d <sub>6</sub> ; -600 MHz): 10.41 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.10 -5.98, (s, amplio, 2H), 3.94 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).	LCMS: $R_{tH3} = 3.367$ [M+1] <sup>+</sup> = 447, 449

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN	MS [m/z; (M+1) <sup>+</sup> ]
	Ácido 5-Cloro-4,6-dideuterio-3-trideuteriometilpiridina-2-carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-piridin-2-il]-amida		
22	 <p>Ácido 5-Bromo-3-cloro-piridina-2-carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-piridin-2-il]-amida</p>	( $\delta$ ; DMSO-d <sub>6</sub> ; 600 MHz): 10.86 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.10 -6.01, (s, amplio, 2H), 3.94 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).	LCMS: R <sub>tH3</sub> = 3.180 [M+1] = 506, 508, 510
23	 <p>Ácido 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2-carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-piridin-2-il]- amida</p>	( $\delta$ ; DMSO-d <sub>6</sub> ; 600 MHz): 9.88 (s, 1H), 8.05 -7.72 (s, amplio, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.08 -6.01, (s, amplio, 2H), 5.03 (q, 2H), 3.92 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).	LCMS: R <sub>tH3</sub> = 3.343 [M+1] = 508

**Ejemplo 24:** ácido 3-Cloro-5-Ciano-piridina-2-carboxílico[6-((3R, 6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida



- 5 a) (2R, 5R)-5-(6-Amino-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5- dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il amina y (2R, 5S)-5-(6-Amino-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il amina

Un autoclave de vidrio/acero inoxidable se purga con nitrógeno y luego una mezcla de (2R,5S)-5-(6-bromo-3-fluoropiridin- 2-il)-2,5- dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3- ilamina y (2R,5R)-5-(6-Bromo-3-fluoro-piridin- 2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-ilamina (13.3 g, 35.9 mmol, ca. mezcla 1:3, Ejemplo 11 (etapa k) o véase procedimiento alternativo adelante), se agrega Cu<sub>2</sub>O (1.271 g, 8.88 mmol) y amoniaco (150 ml, 25%, ac., 1078 mmol, 30 equivalentes) en etilenglicol (215 ml). El autoclave se cierra y la suspensión se calienta hasta 60°C y la solución se agita durante aproximadamente 48 horas (presión máx. 0.9 bar, temperatura interna 58-60°C). La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con agua y solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El producto crudo verde oscuro (13.64 g, que contiene algo de etilenglicol, rendimiento cuantitativo) se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: R<sub>tH4</sub> = 0.62 min (23%, ES+ 307) y R<sub>tH4</sub> = 0.65 min (74%, ES+ 307)

b) éster de tert- butilo de ácido [(2R, 5R)-5-(6-Amino-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5- dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il]-carbámico y éster de tert- butilo de ácido [(2R, 5S) -5-(6-Amino-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5- dimetil-2-trifluorometil- 5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il]-carbámico

Una solución de (2R, 5R)-5-(6-amino-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il amina y (2R, 5S)-5-(6-Amino-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il amina (10.99 g, 35.9 mmol, ca. mezcla 3:1), Boc<sub>2</sub>O (7.05 g, 32.3 mmol) y base Hünig (7.52 ml, 43.1 mmol) en diclorometano (120 ml) se agita a 0° C durante 4 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se diluye con acetato de etilo. Se agrega hielo molido y la mezcla se lava con agua y solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El producto crudo (14.23 g) se tritura con tolueno/ciclohexano /acetato de etilo 4:4:2, se enfría y se filtra. 5.14 g de sólido incoloro. El filtrado se evapora y la mezcla resultante se filtra sobre sílice (TBME) para dar los 2 isómeros como una mezcla 8:2 (6.31 g). El sólido incoloro (5.14 g) se disuelve en diclorometano y se cromatografía sobre gel de sílice (tolueno/ciclohexano/acetato de etilo 4:4:2) para producir los dos isómeros.

éster de tert- butilo de ácido [(2R, 5R)-5-(6-Amino-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il]-carbámico: 1.38 g, TLC R<sub>f</sub>=0.16 (tolueno: ciclohexano: acetato de etilo 4:4:2), [α] -86.4°, c=0.975 (19.5 mg in 2 ml CHCl<sub>3</sub>), LC/MS Rt<sub>H4</sub>=1.17 min (100%, ES+ 407/408), HPLC chiral (CHIRACEL oj-h, heptano/etanol/metanol 80:10:10 + 0.1 % dea) Rt=3.937 min (99.16%), % de ee 98.3%. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 11.50 (s, 1H, NH), 7.24 (t, 1H), 6.47 (br. d, 1H), 4.55 - 4.40 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.35 (d, 1H, AB), 4.10 (d, 1H, AB-system), 1.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.55 (s, 9H).

éster de tert- butilo de ácido [(2R, 5S)-5-(6-Amino-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il]- carbámico: 1.12 g, TLC R<sub>f</sub>=0.19 (tolueno:ciclohexano: acetato de etilo 4:4:2), [α] +72.9°, c=1.01 (20.2 mg in 2 ml CHCl<sub>3</sub>), LC/MS Rt<sub>H4</sub>=1.16 min (100%, ES+ 407/408), HPLC chiral (CHIRACEL oj-h, heptano/etanol/metanol 80:10:10 + 0.1 % dea) Rt=5.36 min (99.44%), % de ee 98.9%. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 11.65 (s, 1H, NH), 7.23 (t, 1H), 6.47 (br. d, 1H), 4.55 - 4.40 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.35 (dd, 1H, AB), 4.24 (d, 1H, AB-system), 1.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.58 (s, 9H).

Fracciones mezcladas (2.53 g) y material recuperado del filtrado (6.31 g) se purifican por separado proporcionando 4.13 g adicionales de éster de tert- butilo de ácido [(2R, 5R)-5-(6-amino-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5- dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin- 3-il]- carbámico y 1.07 g de éster de tert- butilo de ácido [(2R, 5S)-5-(6-Amino-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5- dimetil-2-trifluorometil- 5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il]- carbámico.

c) éster de tert- butilo de ácido ((2R, 5R)-5-(6-[3-Cloro-5-ciano- piridina-2-carbonil)-amino]-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil- 5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)- carbámico

Una mezcla de éster de tert- butilo de ácido [(2R, 5R)-5-(6-amino-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5- dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin- 3-il]- carbámico (406 mg, 0.999 mmol), ácido 3-cloro-5-cianopicolínico (201 mg, 1.099 mmol), HOAt (245 mg, 1.798 mmol) y clorhidrato de EDC (287 mg, 1.499 mmol) se agita en DMF (10.2 ml) a temperatura ambiente durante 44 horas. La mezcla de reacción se diluye con tolueno y se lava con solución de bicarbonato de sodio ac. sat., agua y solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El producto crudo (595 mg) se cromatografía sobre gel de sílice (tolueno: acetato de etilo 9:1) para producir el compuesto del título: 455 mg (76% de rendimiento).

TLC (sílice, tolueno: acetato de etilo 9:1) R<sub>f</sub>=0.28; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> 571, 573; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 11.7 (s, 1H, NH), 10.33 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.45 (br. d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.60 (br. t, 1H), 4.40 (d, 1H, AB), 4.20 (d, 1H, AB), 1.75 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.62 (s, 9H).

d) ácido 3-Cloro-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida

Una mezcla de éster de butilo de ácido ((2R, 5R)-5-(6-[3-cloro-5-ciano- piridina-2-carbonil)-amino]-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5- dimetil- 2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)- carbámico (450 mg, 0.788 mmol) y TFA (0.90 ml, 11.68 mmol) en diclorometano (9 ml) se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. El solvente se evapora y el residuo se diluye con acetato de etilo y amoniaco ac.. Se agrega hielo y la fase orgánica se lava con agua y solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. Sólido incoloro: 360 mg (96% de rendimiento).

LC-MS: Rt<sub>H4</sub>= 0.79 min (99 %, ESI+ 471, 473);

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.2 (br. s, 1H, NH), 8.85 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 4.32 (d, 1H, AB), 3.93 (d, 1H, AB), 1.64 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).

Procedimiento estereoselectivo alternativo para la preparación de (2R,5R)-5-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5- dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3- ilamina

a) 2-Bromo-5-fluoro-4-trietilsilanil- piridina

Una solución de diisopropilamina (25.3 g, 250 mmol) en 370 ml de THF se enfría con un baño de acetona de hielo seco a -75°C. Se agrega BuLi (100 ml, 250 mmol, 2.5 M en hexanos) en forma de gotas mientras que se mantiene la temperatura por debajo de -50°C. Después que la temperatura de la mezcla ha alcanzado -75°C de nuevo, se agrega en forma de gotas una solución de 2-bromo-5-fluoropiridina (36.7 g, 208 mmol) en 45 ml de THF. La mezcla se agita durante 1 h a -75°C. Se agrega Trietilclorosilano (39.2 g, 260 mmol) rápidamente. La temperatura se mantiene por debajo de -50°C. El baño de enfriamiento se elimina y la mezcla de reacción se deja calentar a -15°C, se vierte sobre NH<sub>4</sub>Cl ac. (10%). Se agrega TBME y las capas se separan. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca con MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, se filtra y se evapora para dar un líquido marrón que se destila a 0.5 mm de Hg para producir el compuesto del título como un líquido ligeramente amarillo (b.p. 105-111°C). HPLC: Rt<sub>H11</sub> = 2.284 min; ESIMS: 290, 292 [(M+H)<sup>+</sup>, 1Br]; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.14 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 1.00-0.82 (m, 15H).

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

Una solución de diisopropilamina (25.4 g, 250 mmol) en 500 ml de THF se enfría a -75°C. Se agrega en forma de gotas BuLi (100 ml, 250 mmol, 2.5 M en hexanos) mientras que se mantiene la temperatura por debajo de -50°C. Después de que la temperatura de reacción ha alcanzado -75°C de nuevo, se agrega en forma de gotas una solución de 2-bromo-5-fluoro-4-trietilsilanil-piridina (56.04 g, 193 mmol) en 60 ml de THF. La mezcla se agita en un baño de hielo seco durante 70 minutos. Se agrega rápidamente N,N-dimetilacetamida (21.87 g, 250 mmol), la temperatura de reacción se eleva a -57°C. La mezcla de reacción se agita en un baño de hielo seco durante 15 min y luego se deja calentar a -40°C. Se vierte sobre una mezcla de HCl ac. 2M (250 ml, 500 mmol), 250 ml de agua y 100 ml de solución salina. La mezcla se extrae con TBME, se lava con solución salina, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, se filtra y se evapora para dar un aceite amarillo que se purifica sobre una columna de gel de sílice al eluir con hexano/TBME al 0-5% para producir 58.5 g del compuesto del título como un líquido amarillo. TLC (Hex/TBME 99/1): R<sub>f</sub> = 0.25; HPLC: Rt<sub>H11</sub> = 1.921 min; ESIMS: 332, 334 [(M+H)<sup>+</sup>, 1Br]; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.57 (d, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.00-0.84 (m, 15H).

c) (S)-2-(6-Bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-2-trimetilsilaniloxi-propionitrilo

Primero, se prepara la solución de catalizador al disolver agua (54 mg, 3.00 mmol) en 100 ml de DCM seco (%0.001% agua). Este DCM seco (44 ml, 1.32 mmol de contenido de agua) se agrega a una solución bien agitada de butóxido de titanio (IV) (500 mg, 1.47 mmol) en 20 ml DCM seco. La solución clara resultante se somete a reflujo durante 1 h. Esta solución luego se enfría a temperatura ambiente y se agrega 2,4-di-tert-butil-6-[(E)-(S)-1-hidroximetil-2-metil-propilimino]-metil-fenol [CAS 155052-31-6] (469 mg, 1.47 mmol). La solución amarilla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Esta solución de catalizador (0.023 M, 46.6 ml, 1.07 mmol) se agrega a una solución de 1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-etanona (35.53 g, 107 mmol) y cianuro de trimetilsililo (12.73 g, 128 mmol) en 223 ml de DCM seco. La mezcla se agita durante 2 días y se evapora para dar 47 g del compuesto del título crudo como un aceite de color naranja. HPLC: Rt<sub>H12</sub> = 2.773 min; ESIMS: 431, 433 [(M+H)<sup>+</sup>, 1Br]; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.46 (d, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.00 (t, 9H), 1.03-0.87 (m, 15H), 0.20 (s, 9H).

d) clorhidrato de (R)-1-Amino-2-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-propan-2-ol

Complejo de sulfuro de borano dimetilo (16.55 g, 218 mmol) se agrega a una solución de crude (S)-2-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-2-trimetilsilaniloxi-propionitrilo (47 g, 109 mmol) en 470 ml de THF. La mezcla se somete a reflujo durante 2 h. El baño de calentamiento se elimina y la mezcla de reacción se detiene mediante adición cuidadosa y en forma de gotas de MeOH. Después que ha cesado la evolución del gas, HCl 6M ac. (23.6 ml, 142 mmol) se agrega lentamente. La solución resultante se evapora y el residuo se disuelve en MeOH y se evapora (dos veces) para producir 44.5 g de una espuma amarilla, lo suficientemente pura reacciones adicionales. HPLC: Rt<sub>H1</sub> = 2.617 min; ESIMS: 363, 365 [(M+H)<sup>+</sup>, 1Br]; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (s, br, 3H), 7.53 (d, 1H), 6.11 (s, br, 1H), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.99-0.81 (m, 15H).

e) (R)-N-(2-(6-bromo-3-fluoro-4-(trietilsilil)piridin-2-il)-2-hidroxiopropil)-4-nitrobencenosulfonamida

A una solución de clorhidrato de (R)-1-Amino-2-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-propan-2-ol crudo (43.5 g, 109 mmol) en 335 ml de THF se agrega una solución de NaHCO<sub>3</sub> (21.02 g, 250 mmol) en 500 ml agua. La mezcla se enfría a 0-5°C y una solución de cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (26.5 g, 120 mmol) en 100 ml de THF se agrega en una en forma de gotas. La emulsión resultante se agita durante la noche mientras que permite la temperatura alcanza ta. La mezcla se extrae con TBME. La capa orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, se filtra y se evapora para dar una resina de color naranja que se purifica sobre una columna gel de sílice al eluir con Hexanos/EtOAc al 10-20% para producir 37.56 g del compuesto del título como una resina amarilla. TLC (Hex/EtOAc 3/1) R<sub>f</sub> = 0.34; HPLC: Rt<sub>H11</sub> = 1.678 min; ESIMS: 548, 550 [(M+H)<sup>+</sup>, 1Br]; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.40 (d, 2H), 8.06 (t, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.23 (d, 2H), 1.44 (s, 3H) 0.97-0.81 (m, 15H); Chiral HPLC (Chiralpak AD-H 1213, UV 210 nm): 90% de ee.

f) 6-Bromo-3-fluoro-2-[(S)-2-metil-1-(4-nitro-bencenosulfonil)-aziridin-2-il]-4-trietilsilanil-piridina

Una solución de trifetilfosfina (21.55 g, 82 mmol) y (R)-N-(2-(6-bromo-3-fluoro-4-(trietilsilil)piridin-2-il)-2-hidroxiopropil)-4-nitrobenzenosulfonamida (37.56 g, 69 mmol) en 510 ml de THF se enfría a 4°C. Se agrega una solución de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (40% en peso, 38.8 g, 89 mmol) en forma de gotas mientras que se mantiene la temperatura por debajo de 10°C. El baño de enfriamiento se elimina y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con aproximadamente 1000 ml de tolueno y THF se elimina mediante evaporación en el rotavapor. La solución de tolueno resultante del producto crudo se purifica previamente sobre una columna de gel de sílice al eluir con hexanos/5-17% EtOAc. Las fracciones más puras se combinan, se evaporan y se cristalizan desde TBME/hexano para producir 29.2 g del compuesto del título como cristales blancos. HPLC:  $R_{tH11} = 2.546$  min; ESIMS: 530, 532 [(M+H)<sup>+</sup>, 1Br]; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.40 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.01 (s, 3H) 1.03 - 0.83 (m, 15H);  $\alpha[D] -35.7^\circ$  (c = 0.97, DCM).

g) 6-Bromo-3-fluoro-2-[(S)-2-metil-1-(4-nitro-benzenosulfonyl)-aziridin-2-il]-piridina

Se agrega fluoruro de potasio (1.1 g, 18.85 mmol) a una solución de 6-bromo-3-fluoro-2-[(S)-2-metil-1-(4-nitrobenzenosulfonyl)-aziridin-2-il]-4-trietilsilanil-piridina (5 g, 9.43 mmol) y se agrega AcOH (1.13 g, 9.43 mmol) en 25 ml de THF. DMF (35 ml) y la suspensión se agita durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y TBME. Las capas se separan y se lava con solución salina y TBME. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, se filtran y se evaporan para dar un aceite amarillo que se cristaliza desde TBME/hexano para producir 3.45 g del compuesto del título como cristales blancos.

HPLC:  $R_{tH13} = 2.612$  min; ESIMS: 416, 418 [(M+H)<sup>+</sup>, 1 Br]; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.41 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.04 (s, 3H);  $\alpha[D] - 35.7^\circ$  (c = 0.89, DCM).

h) éster de etilo de ácido (R)-2-[(R)-2-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2-(4-nitro-benzenosulfonylamino)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propiónico

Una solución de éster de etilo de ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (11.93 g, 64.1 mmol) en DMF (158 ml) se evacua/enjuaga con nitrógeno dos veces. Se agrega una solución de KOtBu (6.21 g, 55.5 mmol) en DMF (17 ml) en una forma de gotas mientras que se mantiene una temperatura de reacción de ca 25°C utilizando enfriamiento con un baño de agua. Después de 15 min se agrega 6-bromo-3-fluoro-2-[(S)-2-metil-1-(4-nitrobenzenosulfonyl)-aziridin-2-il]-piridina sólida (17.78 g, 42.7 mmol) y se continúa la agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de HCl 1M (56 ml), solución salina y TBME. Las capas se separan, se lavan con solución salina y TBME. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, se filtran y se evaporan. El producto de reacción crudo se purifica a través de cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/25-33% TBME) para producir 16.93 g del compuesto del título como una resina amarilla que está contaminada con un producto secundario isomérico (relación 70:30 by <sup>1</sup>H-RMN).

HPLC:  $R_{tH13} = 2.380$  min; ESIMS: 602, 604 [(M+H)<sup>+</sup>, 1 Br]; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.32 (d, 2H), 8.07 (d, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.39 - 4.30 (m, 2H), 3.95 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.40-1.34 (m, 3H) + producto secundario isomérico.

i) (R)-2-[(R)-2-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2-(4-nitro-benzenosulfonylamino)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propionamida

Una solución de éster de etilo de ácido (R)-2-[(R)-2-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2-(4-nitro-benzenosulfonylamino)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propiónico (16.93 g, 28.1 mmol) en un NH<sub>3</sub>/MeOH (7M, 482 ml) se agita a 50° C en un recipiente sellado durante 26 h. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se cristaliza desde DCM para producir 9.11 g del compuesto del título como cristales incoloros.

HPLC:  $R_{tH13} = 2.422$  min; ESIMS: 573, 575 [(M+H)<sup>+</sup>, 1Br]; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.33 (d, 2H), 8.06 (d, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.17 (s, br, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.57 (s, br, 1 H), 4.15 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

j) N-[(R)-1-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2-((R)-1-ciano-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-1-metil-etil]-4-nitrobenzenosulfonamida

Una suspensión de (R)-2-[(R)-2-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2-(4-nitro-benzenosulfonylamino)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propionamida (8.43 g, 14.70 mmol) y trietilamina (5.12 ml, 36.8 mmol) en 85 ml de DCM se enfría a 0-5°C. Se agrega anhídrido trifluoroacético (2.49 ml, 17.64 mmol) en forma de gotas durante 30 min. Se agregan trietilamina adicional (1.54 ml, 11.07 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0.75 ml, 5.29 mmol) para completar la reacción. La mezcla de reacción se detiene mediante adición de 14 ml de amoníaco acuoso (25%) y 14 ml de agua. La emulsión se agita durante 15 min, se agregan más agua y DCM y las capas se separan. La capa orgánica se

seca con  $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , se filtra y se evapora. La purificación mediante cromatografía de columna sobre un gel de sílice (hexanos/10-25% EtOAc) da 8.09 g del compuesto del título como una resina amarilla.

HPLC:  $R_{tH3} = 3.120$  min; ESIMS: 555, 557 [(M+H)<sup>+</sup>, 1Br]; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.35 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.39 (d 1H), 4.22 (d, 1H), 1.68 (s, 6H).

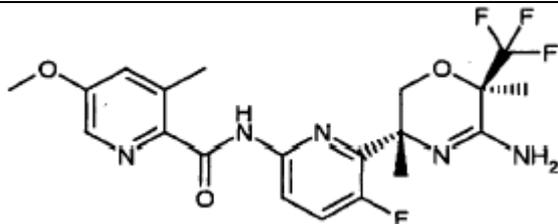
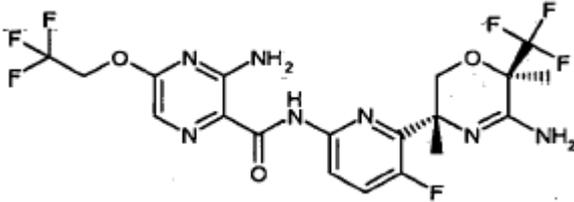
5 k) (2R,5R)-5-(6 -Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5- dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3- ilamina

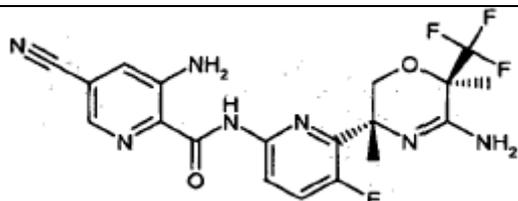
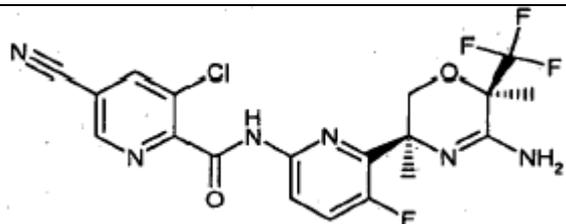
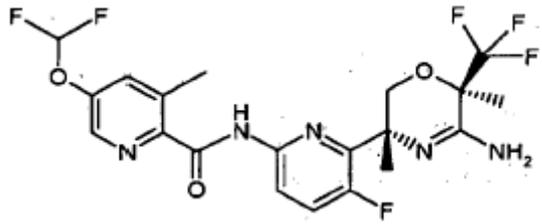
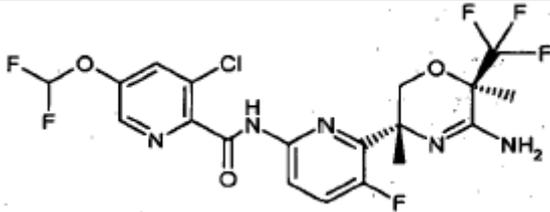
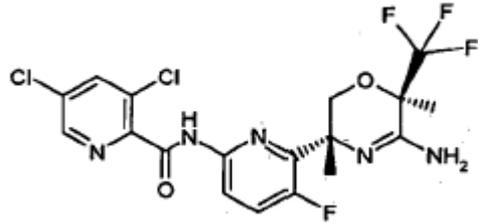
Una solución de N-[(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2- il)-2-((R)-1-ciano-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-1-metiletil]- 4-nitro- bencenosulfonamida (9.18 g, 16.53 mmol) y N-acetilcisteína (5.40 g, 33.10 mmol) en 92 ml etanol se evacua y enjuaga con nitrógeno Se agrega.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4.57 g, 33.1 mmol) y la mezcla se agita a 80°C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentra en vacío a aproximadamente 1/4 del volumen original y se somete a partición entre agua y TBME. La capa orgánica se lava con solución de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ac. al 10%, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se evapora para dar un aceite amarillo. La cromatografía de columna sobre sílice (hexanos/14-50% (EtOAc: MeOH 95:5)) da 4.55 g del compuesto del título como un sólido blancuzco.

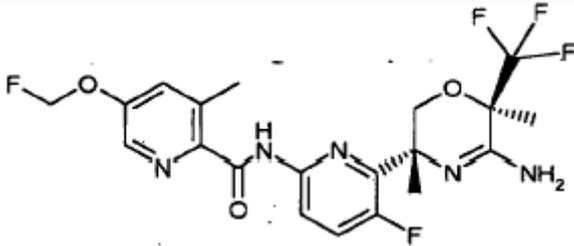
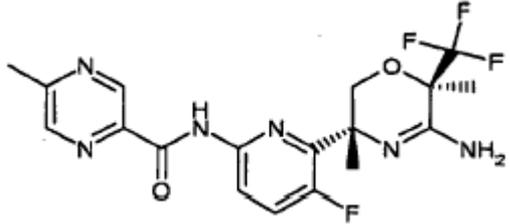
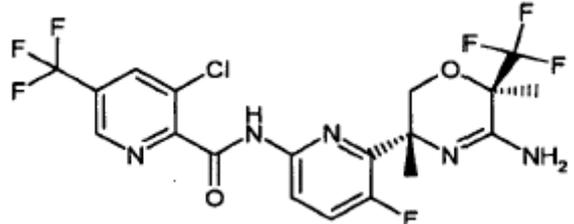
HPLC:  $R_{tH3} = 2.741$  min; ESIMS: 370, 372 [(M+H)<sup>+</sup>, 1Br]; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.71 - 7.62 (m, 2H), 5.97 (s, br, 2H), 4.02 (d 1H), 3.70 (d, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 3H).

15 **Ejemplos 25 a 34:** Los compuestos en la Tabla 9 se preparan mediante procedimientos similares como para el Ejemplo 11 o Ejemplo 24; el Ejemplo 28 requiere el éster de tert- butilo de ácido [(2R, 5S) -5-(6-Amino-3-fluoropiridin-2-il)-2,5- dimetil-2-trifluoro-metil- 5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)- carbámico intermedio del Ejemplo 24 (etapa b, segundo isómero).

Tabla 9

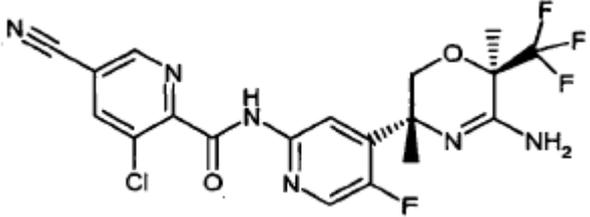
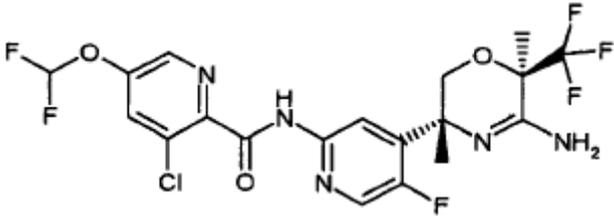
Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN	MS [m/z; (M+1) <sup>+</sup>
25	 <p>Ácido 5-Metoxi-3-metil-piridina-2- carboxílico [6- ((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6- dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida</p>	( $\delta$ ; $\text{DMSO-d}_6$ , 600 MHz): 10.40 (br. s, 1H, NH), 8.28 (d, 1H), 8.18 (br. d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.00 (br. s, 2H, $\text{NH}_2$ ), 4.11 (d, 1H, AB), 3.91 (s, 3H), 3.75 (d, 1H, AB), 2.70 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).	LCMS: $R_{tH4} = 0.88$ ; [M + 1] <sup>+</sup> = 456.4
26	 <p>Ácido 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil- 3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2- il] amida</p>	( $\delta$ ; $\text{DMSO-d}_6$ + 1 gota TFA, 600 MHz): 10.10 (br. s, 1H, NH), 9.68 (s, 1H, NH-amidina), 9.50 (s, 1H, NH-amidina), 8.26 (dd, 1H), 8.20-7.70 (amplio, 2H, $\text{NH}_2$ -pirazina), 7.92 (t, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.02 (q, 2H), 4.40 (d, 1H, AB), 4.25 (d, 1H, AB), 1.70 (s, 3H), 1.68 (s, 3H).	LCMS: $R_{tH4} = 0.93$ ; [M + 1] <sup>+</sup> = 526,3

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN	MS [m/z; (M+1) <sup>+</sup> ]
27	 <p>Ácido 3-Amino-5-ciano-piridina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida</p>	( $\delta$ ; DMSO-d <sub>6</sub> , 600 MHz): 10.30 (br. s, 1H, NH), 8.23 (d, 1H), 8.12 (br. d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.31 (br. s, 2H, NH <sub>2</sub> -pyridina), 5.95 (br. s, 2H, NH <sub>2</sub> -amidina), 4.11 (d, 1H, AB), 3.72 (d, 1 H, AB), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).	LCMS: R <sub>tH4</sub> = 0.86; [M + 1] <sup>+</sup> = 452.1
28	 <p>Ácido 3-Cloro-5-ciano-piridina-2- carboxílico [6-((3S,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida</p>	( $\delta$ ; DMSO-d <sub>6</sub> , 600 MHz): 11.10 (s, 1H, NH), 9.10 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.10 (br. d, 1H), 7.72 (br. t, 1H), 5.90 (br. s, 2H, NH <sub>2</sub> -amidina), 4.20 (br. s, 1H, AB), 3.70 (br. s, 1H, AB), 1.60 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).	LCMS: R <sub>tH4</sub> = 0.77; [M + 1] <sup>+</sup> = 471.1
29	 <p>Ácido 5-Difluorometoxi-3-metil-piridina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida</p>	( $\delta$ ; DMSO-d <sub>6</sub> , 600 MHz): 10.45 (br. s, 1H, NH), 8.44 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (t, 1 H), 7.45 (t, 1H), 5.90 (br. s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4.11 (d, 1H, AB), 3.72 (d, 1H, AB), 2.68 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).	LCMS: R <sub>tH4</sub> = 0.90; [M + 1] <sup>+</sup> = 492.3
30	 <p>Ácido 3-Cloro-5-difluorometoxi-piridina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida</p>	( $\delta$ ; DMSO-d <sub>6</sub> , 600 MHz): 10.90 (br. s, 1H, NH), 8.59 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.49 (t, 1H), 5.88 (br. s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4.11 (d, 1H, AB), 3.72 (d, 1H, AB), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).	LCMS: R <sub>tH4</sub> = 0.85; [M + 1] <sup>+</sup> = 512.2
31	 <p>Ácido 3,4-dicloro-5-fluoro-piridina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida</p>	( $\delta$ ; DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): 10.92 (br. s, 1H, NH), 8.73 (br. s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.12 (dd, 1 H), 7.73 (dd, 1H), 5.88 (br. s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4.11 (d, 1 H, AB), 3.72 (d, 1H, AB), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).	LCMS: R <sub>tH4</sub> = 0.86; [M + 1] <sup>+</sup> = 480, 482, 484

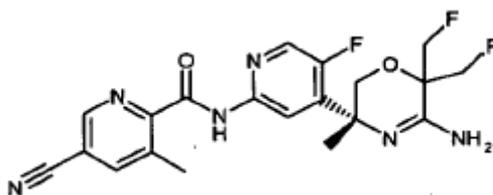
Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN	MS [m/z; (M+1) <sup>+</sup> ]
	Ácido 3,5-Dicloro-piridina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida		
32	 <p>Ácido 5-Fluorometoxi-3-metil-piridina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida</p>	( $\delta$ ; DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): 10.42 (br. s, 1H, NH), 8.43 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 6.04 (d, 2H, CH <sub>2</sub> F), 5.91 (br. s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4.13 (d, 1H, AB), 3.74 (d, 1H, AB), 2.70 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).	LCMS: R <sub>tH4</sub> =0.87; [M + 1] <sup>+</sup> = 474
33	 <p>Ácido 5-Metil-pirazina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida</p>	( $\delta$ ; DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): 10.19 (br. s, 1H, NH), 9.22 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 5.92 (br. s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4.15 (d, 1H, AB), 3.76 (d, 1H, AB), 2.66 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).	LCMS: R <sub>tH4</sub> =0.78; [M + 1] <sup>+</sup> = 427
34	 <p>Ácido 3-Cloro-5-trifluorometil-piridina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida</p>	( $\delta$ ; DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): 11.15 (br. s, 1 H, NH), 9.06 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 5.88 (br. s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4.13 (d, 1H, AB), 3.73 (d, 1H, AB), 1.52 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).	LCMS: R <sub>tH4</sub> =0.93; [M + 1] <sup>+</sup> = 514, 516

**Ejemplos 35 a 36:** Los compuestos en la Tabla 10 se puede preparar mediante un procedimiento análogo a aquel utilizado en el Ejemplo 16.

Tabla 10

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-NMR (δ; DMSO-d <sub>6</sub> )	MS [m/z; (M+1) <sup>+</sup> ]
35	 <p>Ácido 3-Cloro-5-ciano-piridina-2-carboxílico [4-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida</p>	11.23 (br s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.33-8.30 (m, 2H), 6.23 (br s, 2H), 3.97 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)	UPLCMS: Rt <sub>H4</sub> = 0.78 [M+1] <sup>+</sup> = 471.2
36	 <p>Ácido 3-Cloro-5-difluorometoxi-piridina-2-carboxílico [4-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida</p>	10.95 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.37-8.25 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 6.23 (br s, 2H), 3.97 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)	UPLCMS: Rt <sub>H4</sub> = 0.89 [M+1] <sup>+</sup> = 512.2

**Ejemplo 37:** ácido 5-Ciano-3-metil-piridina-2-carboxílico [4-((R)-5-amino-6,6-bis-fluorometil-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida



5

a) éster de etilo de ácido 2-[2-(2-Bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-2-(2-nitro-bencenosulfonilamino)-propoxi]-3-fluoro-2-fluorometil-propiónico

Una solución de éster de etilo de ácido 3-fluoro-2-fluorometil-2-hidroxi-propiónico (véase Intermedios Hidroxiéster 1, 0.606 g, 3.60 mmol) en DMF (7 ml) se seca previamente sobre tamices moleculares de 4 Å activados, luego se agrega una suspensión de NaH (0.135 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 3.36 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Se agrega lentamente Una solución de 2-bromo-5-fluoro-4-[2-metil-1-(2-nitro-bencenosulfonil)-aziridin-2-il]-piridina (véase Ejemplo 16, etapa g, 1.0 g, 2.403 mmol) en DMF (7 ml, solución seca previamente sobre tamices moleculares de 4 Å). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3.5 h, luego se detiene con solución de HCl 1 N ac. y se diluye con H<sub>2</sub>O y TBME. Las fases se separan y la capa acuosa se vuelve a extraer dos veces con TBME. Las capas orgánicas combinadas se lavan con H<sub>2</sub>O, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El compuesto crudo del título resultante se purifica mediante NP-HPLC (columna Alltech Grom Saphir65 Si 10 mm, 250350mm, gradiente n-heptano:EtOAc 75:25 a 0:100). HPLC: Rt<sub>H4</sub> = 1.18 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 584, 586 (1Br);

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.76 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.88-7.75 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 4.85-4.46 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 4.04 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.21 (t, 3H).

20

b) 2-[2-(2-Bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-2-(2-nitro-bencenosulfonilamino)-propoxi]-3-fluoro-2- fluorometilpropionamida

Una solución de éster de etilo de ácido 2-[2-(2-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)- 2-(2-nitro-bencenosulfonilamino)-propoxi]-3-fluoro-2- fluorometil- propiónico (970 mg, 1.660 mmol) y  $\text{NH}_3$  7M en MeOH (10 ml) se agita en unfrasco de vidrio sellado a 55°C durante 20 h. Se agregan otros 3 ml de  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  7N y se continúa la agitación durante 16 h a 55°C. La mezcla de reacción se concentra y produce el compuesto del título como un sólido amarillo que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLC:  $R_{tH4}$  = 0.95 min; ESIMS  $[M+H]^+$  = 555, 557 (1Br);

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.01 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.85-7.58 (m, 5H), 4.73-4.51 (m, 4H), 3.96 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 1.58 (s, 3H).

10 c) N-[1-(2-Bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-2-(ciano-bis- fluorometil-metoxi)-1-metiletil]-2-nitro- bencenosulfonamida

A una solución de éster de etilo de ácido 2-[2-(2-bromo-5-fluoro-piridin-4- il)-2-(2-nitro-bencenosulfonilamino) propoxi]-3-fluoro-2- fluorometil- propiónico (900 mg, 1.621 mmol) en DCM (11 ml) se agrega  $\text{NEt}_3$  (0.565 ml, 410 mg, 4.050 mmol). La mezcla de reacción se enfría a 0°C, luego se agrega en forma de gotas TFA anhídrido (0.275 ml, 408 mg, 1.945 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y agitar durante 18 h. Con el fin de obtener conversión completa, la mezcla de reacción se enfría de nuevo a 0°C y se agrega más TFA anhídrido (0.450 ml, 670 mg, 3.190 mmol) seguido por  $\text{NEt}_3$  (0.230 ml, 168 mg, 1.659 mmol) y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y agitar durante otros 30 min.

La mezcla de reacción se diluye con solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. sat. y DCM. Las fases se separan y la fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran. El compuesto crudo del título resultante se purifica mediante NP-HPLC (columna Alltech Grom Saphir65 Si 10 mm, 150x30mm, gradiente n-heptano:EtOAc 85:15 a 0:100).

HPLC:  $R_{tH4}$  = 1.09 min; ESIMS  $[M+H]^+$  = 537, 339 (1Br);

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.02 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.87-7.75 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 4.95-4.48 (m, 4H), 4.14-4.02 (m, 2H), 1.60 (s, 3H).

25 d) 5-(2-Bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-2,2-bis-fluorometil-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3- ilamina

Una solución de N-[1-(2-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-2-(ciano-bis-fluorometil-metoxi)-1-metil-etil]-2-nitrobencenosulfonamida (840 mg, 1.563 mmol), N-acetil-L- cisteína (510 mg, 3.13 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (432 mg, 3.130 mmol) en EtOH abs. (10 ml) se agita a 85°C durante 18 h. Se agrega N-acetil-L-cisteína (250 mg, 1.533 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (210 mg, 1.519 mmol) y se continúa la agitación a 85°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentra a 1/3 de su volumen, se detiene con solución de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ac. al 10% y se extrae 3x con TBME. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución de  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat., solución salina, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran para dar el compuesto del título crudo que se purifica mediante NP-HPLC (columna Alltech Grom Saphir65 Si 10 mm, 150x30mm, gradiente n-heptano:EtOAc:MeOH 68:30:2 to 0:65:35),

HPLC:  $R_{tH4}$  = 0.57 min; ESIMS  $[M+H]^+$  = 352, 354 (1Br);

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.35 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 6.32 (br s, 2H), 4.98-4.71 (m, 2H), 4.66-4.39 (m, 2H), 3.94 (dd, 1H), 3.82 (d, 1H), 1.40 (s, 3H).

e) ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [4-(5-amino -6,6-bis-fluorometil-3-metil-3,6-dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida

Una mezcla de ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico amida (véase Intermedios Amida 1, 96 mg, 0.596 mmol), 5-(2-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-2,2-bis-fluorometil-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3- ilamina (210 mg, 0.596 mmol), Xantphos (31.1 mg, 0.054 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (272 mg, 0.835 mmol) en dioxano (6 ml) se desgasifica con argón, se agrega  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (16.38 mg, 0.018 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 60°C durante 16 h. Se agrega más  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (8.19 mg, 0.009 mmol) y Xantphos (15.60 mg, 0.027 mmol) y se continúa la agitación a 60°C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtra a través de celita y la almohadilla de celita se enjuaga con DCM. Los filtrados combinados se concentran y el compuesto crudo del título resultante se purifica mediante NP-HPLC (columna Alltech Grom Saphir65 Si 10 mm, 150x30mm, gradiente n-heptano:EtOAc:MeOH 68:30:2 a 0:65:35), luego mediante RP-HPLC (columna Waters SunFire C18, 5 mM, 30x100 mm, gradiente 10 a 30% de ACN+0.1% de TFA) y se obtiene como una base libre después de filtración sobre un cartucho SCX.

HPLC:  $R_{t4} = 0.72$  min; ESIMS  $[M+H]^+ = 433$ ;

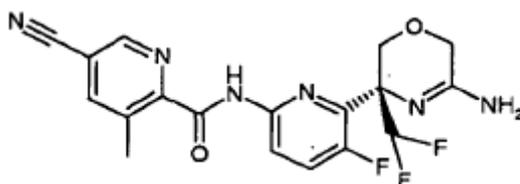
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.75 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 6.20 (br s, 2H), 5.05-4.45 (m, 4H), 4.02-3.84 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)

5 f) ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [4-((R)-5-amino-6,6-bis-fluorometil-3-metil-3,6-dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida

10 (ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [4-(5-amino-6,6-bis-fluorometil-3-metil-3,6-dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida racémica se separa en los enantiómeros puros mediante HPLC quiral preparativo (columna: Chiralpak AD-H 20 x 250 mm, 5  $\mu\text{M}$ ; solvente: n-heptano/etanol 75: 25; flujo: 12 ml/min; detección a 220 nm). Enantiómero 1:  $R_t$  8.964 min. Enantiómero 2:  $R_t$  16.220 min (determinado por HPLC analítico utilizando columna Chiralpak AD-H 250 x 4.6 mm, 5  $\mu\text{M}$ ; solvente: n-heptano/etanol/MeOH 70: 25: 5 + DEA; flujo: 1.600 ml/min; detección a 220 nm). La configuración absoluta de enantiómero 2 se asigna (R) en analogía a estructuras similares se las cuales se ha determinado la configuración mediante cristalografía de rayos x.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.76 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 6.21 (br s, 2H), 5.02-4.45 (m, 4H), 3.95 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.44 (s, 3H).

15 **Ejemplo 38:** ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-((R)-5-amino-3-difluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida



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

20 A una solución de diisopropilamina (25.3 g, 250 mmol) en THF (400 ml) se agrega n-BuLi (100 ml, 2.5 mol/L en hexanos) por debajo de  $-50^\circ\text{C}$ . Se agrega una solución de 2-bromo-5- fluoropiridina (41.9 g, 238 mmol) en THF (60 ml) a la solución de LDA a  $-78^\circ\text{C}$  en una forma de gotas por debajo de  $-63^\circ\text{C}$ . Después de 60 minutos a  $-78^\circ\text{C}$  se agrega trietilclorosilano (44 ml, 262 mmol) en una forma rápida manteniendo la temperatura por debajo de  $-50^\circ\text{C}$ . El baño de enfriamiento se elimina y la mezcla de reacción se deja alcanzar  $-20^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de HCl 1M ac. (250 ml) y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. (10%). éter de Se agrega tert-butil metilo y las capas se separan. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora para dar un líquido amarillo. La destilación (bp.  $99-101^\circ\text{C}$ , 0.5 mm Hg). proporciona el compuesto del título como un líquido ligeramente amarillo: 66.26 g (96% de rendimiento)

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 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)-2,2- difluoro- etanona

30 A una solución preparada frescamente de LDA (6.25 mmol) en THF (5 ml) se agrega en forma de gotas una solución de 2-bromo- 5-fluoro-4-trietilsilanilpiridina (1.6 g, 5.51 mmol) en THF (12 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . Se continúa la agitación a  $-78^\circ\text{C}$  durante 3 horas. Se agrega en forma de gotas 2,2-difluoroacetato de etilo (0.58 ml, 5.51 mmol) y la solución se agita a  $-78^\circ\text{C}$  durante 3 horas. La mezcla de reacción se detiene con solución de cloruro de amonio saturada (20 ml) y se agrega acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El aceite marrón crudo (2.11 g) se cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. 1.53 g (75% de rendimiento, mezcla de cetona y forma hidratado).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo 10:1)  $R_f = 0.26$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.70 (d, 1H), 6.96 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 1.02-0.98 (m, 9H), 0.96-0.92 (m, 6H).

c) ácido (S)-2-metil- propano-2-sulfínico[1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-2,2-difluoro-etilideno]- amida

40 Una mezcla de 1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil- piridin-2-il)-2,2-difluoro- etanona (9.8 g, 26.6 mmol), (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida (3.23 g, 26.6 mmol) y tetraetoxititanio (13.81 ml, 53.2 mmol) en THF (66.5 ml) se agita a  $80^\circ\text{C}$  en 3 frascos de microondas tapados (3x25 ml) durante 3 horas. La mezcla de reacción fría se vierte en agua enfriada con hielo y el precipitado se filtra a través de una almohadilla de hyflo y se lava profundamente con acetato

de etilo. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El producto crudo (12.5 g) se cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano: acetato de etilo 5:1) para producir el compuesto del título. 7.96 g (63% de rendimiento). TLC (ciclohexano/acetato de etilo 5:1)  $R_f=0.65$ ; LCMS  $R_{tH4}= 1.53$  min. (100% puro, ESI+ 471, 473);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.50 (d, 1H), 6.49 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 1.33 (s, 9H), 1.03-0.98 (m, 9H), 0.93-0.89 (m, 6H).

d) ácido (S)-2-metil- propano-2-sulfínico [(S)-1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-1-difluorometilalil]-amida y (S)-2-Metil- propano-2- sulfínico [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-1-difluorometil- alil] - amida

Se agrega bromuro de Vinilmagnesio 1M en THF (2.3 ml, 2.3 mmol) a diclorometano (5ml) y la solución se enfría por debajo de  $-78^\circ\text{C}$ . Se agrega ácido (S)-2-Metil- propano-2-sulfínico [1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2- il)-2,2-difluoro- etilideno] - amida (500 mg, 1.06 mmol) en diclorometano (5 ml) en forma de gotas a la solución anterior manteniendo la temperatura por debajo de  $-65^\circ\text{C}$ . Después de 30 minutos la reacción se detiene a  $-78^\circ\text{C}$  con solución de cloruro de amonio (10%) y la mezcla de reacción se extrae con TBME. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. 620 mg (rendimiento cuantitativo) como una mezcla 4:1 de diastereoisómeros utilizada sin purificación en la siguiente etapa.

TLC (ciclohexano/acetato de etilo 10:1)  $R_f=0.15$  y (ciclohexano/acetato de etilo 10:1);  $R_f=0.10$ ; LCMS  $R_{tH4}= 1.50$  min. (ESI+ 499, 501);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.56 (s, 1H, NH), 7.47 y 7.45 (d, 1H), 6.60-6.30 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 6.25-6.16 (m, 1H), 5.65-5.30 (m, 2H), 1.34 y 1.31 (s, 9H), 0.99-0.96 (m, 9H), 0.90-0.84 (m, 6H).

e) ácido (S)-2-metil- propano-2-sulfínico [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-2,2-difluoro-1-hidroximetil-etil] - amida y (S)-2-Metil- propano-2- sulfínico [(S)-1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil- piridin-2-il)-2,2-difluoro-1-hidroximetil-etil] - amida

Una mezcla de ácido (S)-2-metil- propano-2- sulfínico [(S)-1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-1-difluorometil- alil] - amida y ácido (S)-2-Metil- propano-2- sulfínico [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-1-difluorometil-alil] - amida de la etapa d) (5.137g, 10.28 mmol) se disuelve en diclorometano (77 ml) y metanol (25.7ml), se agrega bicarbonato de sodio (1.296 g, 15.43 mmol) y la mezcla de reacción se enfría a  $-78^\circ\text{C}$ . Se burbujea ozono a través de la solución hasta que aparece una coloración azul (4 hr). Se apaga el exceso de ozono con nitrógeno hasta que el color azul ha desaparecido. Borohidruro de sodio (1.945 g, 51.4 mmol) se agrega a la solución y la mezcla de reacción se agita a  $-78^\circ\text{C}$  durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluye con TBME y HCl 2N para destruir el exceso de borohidruro de sodio. La capa orgánica se lava cuidadosamente con solución de HCl 1 N y solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. 6.15 g aceite amarillo. El producto crudo se cromatografía sobre gel de sílice (120 g, ciclohexano/ acetato de etilo 3:1) para dar los compuestos del título:

ácido (S)-2-Metil- propano-2-sulfínico [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-2,2-difluoro-1-hidroximetil-etil] - amida: 2.36 g (45.6% de rendimiento).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo 3:1)  $R_f=0.24$ ; LCMS  $R_{tH4}= 1.36$  min. (93% pure, ESI+ 503, 505);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.46 (d, 1H), 6.24 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.60 (br. s, 1H, NH), 4.47 (br. s, 2H, AB), 3.48 (br. s, 1H, OH), 1.32 (s, 9H), 0.99 (t, 9H), 0.89 (q, 6H).

Ácido (S)-2-Metil- propano-2-sulfínico [(S)-1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-2,2-difluoro-1-hidroximetil-etil] - amida: 1.72 g (33.2% de rendimiento).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo 3:1)  $R_f=0.31$ ;

LCMS  $R_{tH4}= 1.43$  min. (100% pure, ESI+ 503, 505);

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.47 (d, 1H), 6.62 (br. s, 1H), 6.23 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.51-4.48 (d, 1H, AB), 4.36-4.32 (d, 1H, AB), 1.42 (s, 9H), 0.99 (t, 9H), 0.89 (q, 6H).

f) (R)-2-Amino-2-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-3,3-difluoro- propan-1- ol

A una solución de ácido (S)-2-metil- propano-2-sulfínico [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)- 2,2-difluoro-1-hidroximetil-etil] - amida (2.3 g, 4.57 mmol) en diclorometano (45 ml) se agrega HCl (5.48 ml, 16.45 mmol, 3 molar en metanol) y la mezcla de reacción se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. El solvente se elimina en vacío y el residuo se diluye con acetato de etilo y se vierte sobre una mezcla de amoniaco 2N/hielo. Las capas se separan y la fase orgánica se lava con agua y solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. 2.15 g. Se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS Rt<sub>H4</sub>= 1.18 min. (94% pureza, ESI+ 399, 401); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.43 (d,1H), 6.16 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.13-4.10 (d, 1H, AB), 3.99-3.93 (d, 1H, AB), 2.52 (br. s, 3H, OH, NH<sub>2</sub>), 0.99 (t, 9H), 0.89 (q, 6H).

g) N-[(R)-1-(6-Bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-2,2-difluoro-1-hidroximetil-etil]-2-cloro- acetamida

5 A una solución de (R)-2-amino-2-(6-bromo-3-fluoro-4 -trietilsilanil-piridin-2-il)-3,3-difluoro- propan-1- ol (2.15 g, 5.38 mmol) en diclorometano (14.55 ml) se agrega una solución de carbonato de sodio ac. (14.55 ml, solución ac. al 10%) a 0° C. Se agrega en forma de gotas cloruro de 2-cloroacetilo (0.518 ml, 6.46 mmol) a 0° C y el baño de hielo se elimina después de la adición. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 min. Se agrega metanol y la mezcla de reacción se agita a 50° C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y agua. La mezcla se extrae con diclorometano, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El aceite amarillo claro crudo (2.91 g) se cromatografía sobre gel de sílice (columna 40 g rediseq, ciclohexano/acetato de etilo 10-70%) para dar el compuesto del título. 2.32 g (91% de rendimiento).

10 TLC (ciclohexano/acetato de etilo 2:1) R<sub>f</sub>=0.53; LCMS Rt<sub>H4</sub>= 1.30 min. (ESI+ 475, 477, 479); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.17 (br. s, 1H, NH), 7.47 (d,1H), 6.58 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.64-4.55 (m, 1H, AB), 4.20-4.12 (m, 3H, AB), 0.98 (t, 9H), 0.89 (q, 6H).

15 h) (R)-5-(6-Bromo-3- fluoro-piridin-2-il)-5-difluorometil- morfolin-3- ona

20 A una solución de N-[(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-4 -trietilsilanil-piridin-2-il)-2,2-difluoro-1-hidroximetil -etil]-2- cloro- acetamida (2.32 g, 4.88 mmol) en t-butanol (50 ml) se agrega tert-butóxido de potasio (7.31 ml, 7.31 mmol, 1M en THF) y la solución se agita en un frasco cerrado durante 18 h a 100° C. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, solución NaHSO<sub>4</sub> sat. y solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El producto crudo (2.36 g) se cromatografía sobre gel de sílice (columna 24 g rediseq, ciclohexano/acetato de etilo 10-80%) para dar el compuesto del título. 1.13 g (71% de rendimiento). SE recupera lactama trietilsililata (640 mg).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo 1:1) R<sub>f</sub>=0.25;

25 LCMS Rt<sub>H4</sub>= 0.79 min. (ESI+ 325, 327); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.59-7.57 (m, 1H), 7.51 (br. s, 1H, NH), 7.45-7.42 (m,1H), 6.23 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.86 (d, 1H, AB), 4.38 (d, 1H, AB), 4.16 (d, 1H, AB), 3.97 (d, 1H, AB).

i) (R)-5-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5-difluorometil-morfolin-3- tiona

30 A una solución de (R)-5-(6-bromo-3-fluoro -piridin-2-il)-5-difluorometil- morfolin-3- ona (1.13 g, 3.48 mmol) en piridina (34.8 ml) se agrega pentasulfuro de fósforo, el frasco se sella y la mezcla de reacción se agita a 100° C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con solución HCl 2M y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El producto crudo (1.4 g) se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

LCMS Rt<sub>H4</sub>= 0.98 min. (ESI+ 341, 343); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.40 (br. s, 1H, NH), 7.62 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 6.25 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.93 (dd, 1H, AB), 4.79 (d, 1H, AB), 4.44 (d, 1H, AB), 4.00 (dd, 1H, AB).

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

35 A una solución de (R)-5-(6-bromo-3-fluoro -piridin-2-il)-5- difluorometil-morfolin-3- tiona (611 mg, 1.79 mmol) en metanol (15 ml) se agrega amoniaco (5.12 ml, 35.8 mmol, 7M en metanol), el frasco se sella y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución de tiosulfato de sodio ac. (10%), agua y solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El producto crudo (640 mg) se cromatografía sobre gel de sílice (14 g, diclorometano/metanol 95/5 + NH<sub>3</sub> al 0.5%) para dar el compuesto del título. 180 mg (31% de rendimiento).

40 LCMS Rt<sub>H4</sub>= 0.55 min. (ESI+ 325, 327); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.45 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.31 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.38 (d, 1H, AB), 4.22 (d, 1H, AB), 4.15 (d, 1H, AB), 4.10 (d, 1H, AB), 3.0- 1.5 (muy br. s, 2H, NH<sub>2</sub>).

k) éster de tert- butilo de ácido [(R)-5-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il]- carbámico

45 Una solución de (R)-5-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3- ilamina (180 mg, 0.555 mmol), BOC- anhídrido (121 mg, 0.555 mmol) y base Hünig (108 mg, 0.833 mmol) en diclorometano (5.5 ml) se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluye diclorometano y se lava con solución de bicarbonato saturada ac. y solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El producto

crudo (352 mg de sólido amarillo claro) se cromatografía sobre gel de sílice (4 g, ciclohexano/acetato de etilo 5-40%) para dar el compuesto del título. 190 mg (81% de rendimiento).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo 3:1)  $R_f=0.30$ ;

5 LCMS  $R_{tH4}= 1.11$  min. (93% pureza, ESI+ 424, 426);  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.97 (s, 1H, NH), 7.77-7.75 (m, 2H), 6.40 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.51 (br. s, 2H, AB), 4.21 (d, 1H, AB), 3.88 (d, 1H, AB), 1.41 (s, 9H).

l) Éster de tert- butilo de ácido ((R)-5-{6-[(5-Ciano-3-metil- piridina -2-carbonil)-amino]- 3-fluoro-piridin-2-il}- 5-difluorometil-4,6-dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)- carbámico

10 Una mezcla de éster de tert- butilo de ácido [(R)-5-(6-bromo-3-fluoro -piridin-2-il)-5-difluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il]- carbámico (90 mg, 0.212 mmol), ácido 4-ciano-3- metilpiridina-2- carboxílico amida (41 mg, 0.255 mmol), XANTPHOS (11.05 mg, 0.019 mmol) y carbonato de cesio (97 mg, 0.297 mmol) en dioxano (3 ml) se desgasifica con argón durante 5 minutos. Se agrega Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5.83 mg, 6.36 mmol) y el frasco sellado se calienta a 60° C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y TBME. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con TBME. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan. El producto crudo se cromatografía sobre gel de sílice (columna 12 g rediseñ, ciclohexano/acetato de 15 etilo 5-40%) para dar el compuesto del título. 76 mg (71% de rendimiento).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo 3:1)  $R_f=0.15$ ; LCMS  $R_{tH4}= 1.16$  min. (100% pureza, ESI+ 505).

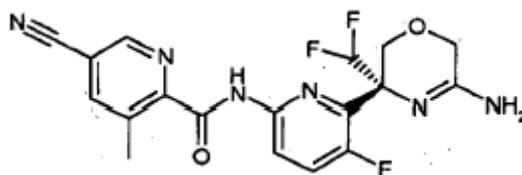
m) ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-((R)-5-amino-3-difluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3- il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida

20 Una solución de éster de tert- butilo de ácido ((R)-5-{6-[(5-ciano-3-metil- piridina -2-carbonil)-amino] -3-fluoro-piridin-2-il}-5-difluorometil- 4,6-dihidro-2H- [1,4] oxazin-3-il) - carbámico (75 mg, 0.149 mmol) y TFA (115 ml, 1.48 mmol) en diclorometano se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se vierte en una mezcla 2M de hielo/amoniaco. La capa orgánica se lava con agua y solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. 62 mg de sólido (rendimiento cuantitativo).

TLC (diclorometano/metanol 95/5 + 0.5% amoniaco)  $R_f=0.21$ ;

25 LCMS  $R_{tH4}= 0.75$  min. (ESI+ 405);  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.75 (br. s, 1H, NH), 9.02 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 6.36 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 6.06 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.27 (d, 1H, AB), 4.04-3.86 (m, 3H, AB), 2.61 (s, 3H).

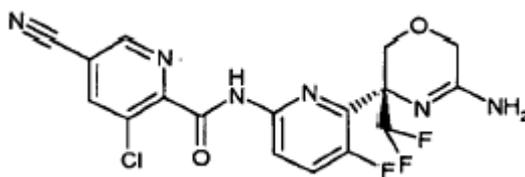
**Ejemplo 39:** ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-((S)-5-amino-3-difluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida



30 **Ejemplo 39** (enantiómero del Ejemplo 38) se prepara en analogía al Ejemplo 38 con el ácido (S)-2- Metil- propano-2- sulfínico [(S)-1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsililil-piridin-2-il)-2,2-difluoro-1-hidroximetilil]- amida intermedio de la etapa e).

35 LCMS  $R_{tH4}= 0.75$  min. (ESI+ 405);  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.75 (br. s, 1H, NH), 9.02 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 6.36 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 6.06 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.27 (d, 1H, AB), 4.04-3.86 (m, 3H, AB), 2.61 (s, 3H).

**Ejemplo 40:** ácido 3-Cloro-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-((R)-5-amino-3-difluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida

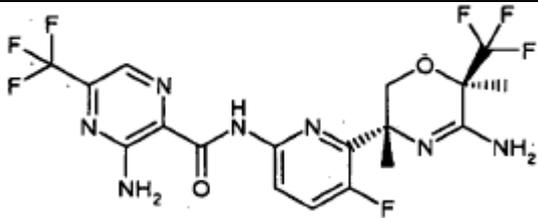
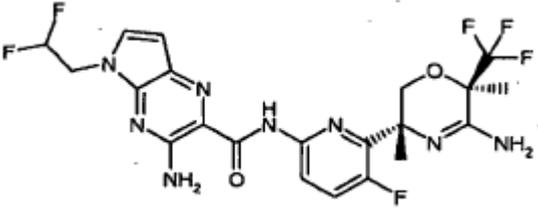
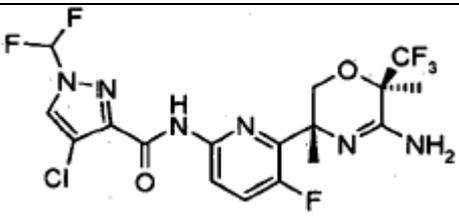
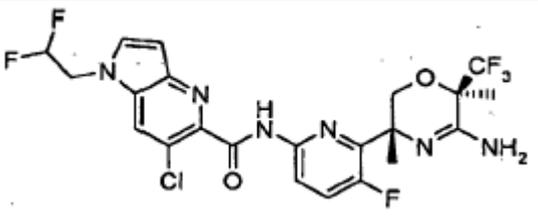
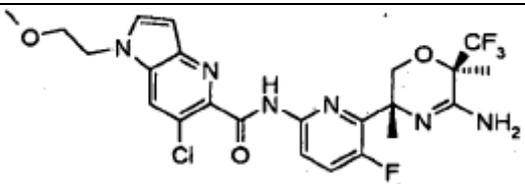


**Ejemplo 40** se prepara en analogía al Ejemplo 38 utilizando Amida-2 en la etapa m). LCMS  $R_{tH_{12}} = 0.66$  min. (ESI+ 424);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.22 (br. s, 1H, NH), 9.11 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 6.31 (t, 1H), 6.04 (br. s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.29 (d, 1H, AB), 3.96 (dd, 2H), 3.87 (d, 1H, AB).

- 5 **Ejemplos 41 a 48:** Los compuestos en la Tabla 11 se preparan mediante procedimientos similares como los descritos para el ejemplo 11 o Ejemplo 24 y utilizando los ácidos 5, 6, 7, 8 y 9 para los Ejemplos 42, 43, 45, 47 y 48 respectivamente.

Tabla 11

Ejemplo	Compuesto	$^1\text{H-RMN}$	MS [m/z; (M+1) $^+$ ]
41	<p>Ácido 3,5-Dimetil-pirazina-2-carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida</p>	( $\delta$ ; DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 10.44 (br. s, 1H, NH), 8.52 (s, 1H), 8.15 (br. d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 5.90 (br. s, 2H, $\text{NH}_2$ ), 4.12 (d, 1H, AB), 3.73 (d, 1H, AB), 2.80 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).	LCMS: $R_{tH_{13}} = 0.79$ ; [M + 1] $^+ = 440.2$
42	<p>Ácido 3-Amino-5-(3-fluoro-propoxi)-pirazina-2-carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida</p>	( $\delta$ ; DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 9.88 (br. s, 1H, NH), 8.12 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.90 (br. s, 2H, $\text{NH}_2$ ), 4.68 (t, 1H), 4.56 (t, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.12 (d, 1H, AB), 3.73 (d, 1H, AB), 2.20-2.11 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).	LCMS: $R_{tH_4} = 0.91$ ; [M + 1] $^+ = 503.0$
43	<p>Ácido 3-Amino-5-(2-metoxi-etil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2-carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida</p>	( $\delta$ ; DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 10.26 (br. s, 1H, NH), 8.18 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.51 (br. s, 2H, $\text{NH}_2$ ), 6.58 (d, 1H), 5.92 (br. s, 2H, $\text{NH}_2$ ), 4.26 (t, 2H), 4.15 (d, 1H, AB), 3.78 (d, 1H, AB), 3.70 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).	LCMS: $R_{tH_{12}} = 0.84$ ; [M + 1] $^+ = 525.2$

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN	MS [m/z; (M+1) <sup>+</sup> ]
44	 <p>Ácido 3-Amino-5-trifluorometil-pirazina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida</p>	(δ; DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): 10.24 (br. s, 1H, NH), 8.37 (s, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 5.91 (br. s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4.15 (d, 1H, AB), 3.75 (d, 1H, AB), 1.52 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).	LCMS:R <sub>tH12</sub> = 0.86; [M + 1] <sup>+</sup> = 496.4
45	 <p>Ácido 3-Amino-5-(2,2-difluoro-etil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida</p>	(δ; DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): 10.23 (s amplio, 1H, NH), 8.14 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (s amplio, 2H, NH <sub>2</sub> ), 6.64 (d, 1H), 6.41 (tt, 1H), 5.90 (s amplio, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4.54 (td, 2H), 4.12 (d, 1H, AB), 3.75 (d, 1H, AB), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).	LCMS:R <sub>tH12</sub> = 0.87; [M + 1] <sup>+</sup> = 531.1
46	 <p>Ácido 4-Cloro-1-difluorometil-1H-pirazol -3- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il]- amida</p>	(δ; DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): 10.15 (br. s, 1H, NH), 8.80 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.75 (dd, 1H), 5.88 (br. s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4.14 (d, 1H, AB), 3.73 (d, 1H, AB), 1.52 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).	LCMS:R <sub>tH12</sub> = 0.79; [M + 1] <sup>+</sup> = 485.5-487.1
47	 <p>Ácido 6-Cloro-1-(2,2-difluoro-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il]- amida</p>	(δ; DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): 10.77 (br. s, 1H, NH), 8.37 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.44 (tt, 1H), 5.87 (br. s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4.84 (td, 2H), 4.14 (d, 1H, AB), 3.73 (d, 1H, AB), 1.52 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).	LCMS:R <sub>tH12</sub> = 0.86; [M + 1] <sup>+</sup> = 549.1
48	 <p>Ácido 6-Cloro-1-(2,2-difluoro-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il]- amida</p>	(δ; DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): 10.72 (br. s, 1H, NH), 8.30 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.88 (br. s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4.44 (t, 2H), 4.15 (d, 1H, AB), 3.74 (d, 1H, AB), 3.67 (t, 2H),	LCMS:R <sub>tH12</sub> = 0.86; [M + 1] <sup>+</sup> = 543.2

Ejemplo	Compuesto	<sup>1</sup> H-RMN	MS [m/z; (M+1) <sup>+</sup> ]
	Ácido 6-Cloro-1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrolo[3,2-b] piridina-5- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il]- amida	3.22 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).	

## Reparación de Intermedios

5 Los componentes básicos de ácido sustituido están disponibles comercialmente o se pueden preparar como se describe en la literatura por ejemplo DE19725802A1, Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10(4), 679-687, o en una forma análoga, o se pueden preparar como se describió aquí anteriormente o in en una forma análoga.

Ácido 1: ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico

a) éster de tert- butilo de ácido 5-Bromo-3-metil- piridina -2- carboxílico

10 A una solución de ácido 5-bromo-3-metil- piridina -2- carboxílico (10.20 g, 47.2 mmol) y di-tert-butildicarbonato (20.61 g, 94 mmol) en 100 ml de THF se agregan DMAP (0.577 g). La evolución de CO<sub>2</sub> se inicia inmediatamente y la mezcla se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Se agregan TBME y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y solución salina, y se seca con MgSO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O. La cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/ EtOAc 1-7%) proporciona el compuesto del título como un líquido amarillo.

HPLC: Rt<sub>H3</sub>= 3.018 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup>= 272, 274 (1 Br); <sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.59 s, 1H), 7.77 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.65 (s, 9H).

15 b) éster de tert- butilo de ácido 5-Bromo-3-metil- piridina -2- carboxílico

20 Una mezcla de éster de tert- butilo de ácido 5-Bromo-3-metil- piridina -2- carboxílico (6.0 g, 22.05 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (1.813 g, 15.43 mmol), polvo de Zn (0.144,g, 2.205 mmol) y Pd2(dba)<sub>3</sub> 3.CHCl<sub>3</sub> (0.571 g, 0.551 mmol) se suspenden en 10 ml de DMF bajo atmósfera de nitrógeno. Se agrega tBu<sub>3</sub>P (0.321 ml, 1.323 mmol) y la mezcla se agita durante 5 h a 60° C. Después que se enfría por debajo de la mezcla se diluye con TBME, se filtra sobre celita y se lava con solución salina tres veces. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexanos/ EtOAc 5-15%) para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco. TLC (hexanos/ EtOAc 3:1): R<sub>f</sub> = 0.31; HPLC: Rt<sub>H3</sub>= 2.431 min; ESIMS [M+Na]<sup>+</sup> = 241; <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.78 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.67 (s, 9H); Ft-IR: 2231 cm<sup>-1</sup> (CN).

c) ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico

25 A una solución de éster de tert- butilo de ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico (8.50 g, 38.9 mmol) en 1,3-dimetoxibenceno (51 ml, 389 mmol) se agrega TFA (85 ml) y se agita durante 6.5 h. La mezcla de reacción se diluye con tolueno y se evapora. El residuo se pone en tolueno y se evapora (2x). El producto se cristaliza desde TBME/hexanos para dar el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC: Rt<sub>H1</sub>= 2.314 min; ESIMS [M+Na]<sup>+</sup> = 163; <sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.77 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 2.87 (s, 3H).

30 Ácido 2: ácido 5-Cloro-4,6-dideutero-3-trideuterometil- piridina -2- carboxílico

35 Una suspensión de 500 mg (2.91 mmol) de ácido 5-cloro-3-metil- piridina -2- carboxílico (CAS Nr.: 886365-46-4) en 9 ml de D<sub>2</sub>O (99,96% D) se trata con 1 ml de una solución al 40% de NaOD en D<sub>2</sub>O. LA solución homogénea se calienta en un recipiente de Teflon de 100 ml con un aparato de Microondas Synthos 3000. La mezcla se calienta a 160° C durante 5 h y se enfría. Los análisis <sup>1</sup>H-RMN y MS del producto muestran que la deuterización ha progresado a un alto grado. Solo están presentes menores cantidades de derivados de tetradeutero. La mezcla de reacción se hace ácida a pH 3 con HCl 2N y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O y se evapora para dar el compuesto del título como un sólido blanco, suficientemente puro para transformaciones adicionales.

HPLC: Rt<sub>H1</sub>= 2.820 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup>= 177 (5D); <sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, D<sub>2</sub>O): δ sin impurezas deuteradas.

Ácido-3: ácido 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2- carboxílico

40 a) éster de metilo de ácido 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2- carboxílico

- Una mezcla de 2,2,2-trifluoroetanol (6.9 ml, 96 mmol) y carbonato de cesio (1.56 g, 4.8 mmol) se agita durante 20 min, se agrega éster de metilo de ácido 3-amino-5-cloro-pirazina-2- carboxílico (600 mg, 3.2 mmol; GB 1248146) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 42 h. Para completar la reacción la mezcla se calienta a reflujo durante otras 3 h. Se agrega NH<sub>4</sub>Cl ac. saturado y la mezcla se extrae con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavan con cloruro de sodio ac. saturado, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano/EtOAc 3:7) para proporcionar el compuesto del título como sólido incoloro.
- 5 HPLC: Rt<sub>H4</sub>= 0.83 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 252.2; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.66 (s, 1H), 7.60 (br s, 2H), 5.03 (q, 2H), 3.81 (s, 3H).
- 10 b) ácido 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2- carboxílico
- A una solución de éster de metilo de ácido 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2- carboxílico (400 mg, 1.59 mmol) en 20 ml de THF se agrega 2.5 ml (2.5 mmol) hidróxido de sodio 1N y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se agregan (2.39 ml, 2.39 mmol) de HCl 1N después de agitación durante 5 min se agrega tolueno y los solventes se evaporan para proporcionar el compuesto del título junto con cloruro de sodio como un sólido blancuzco. La mezcla se utiliza para reacciones de acoplamiento sin purificación adicional.
- 15 HPLC: Rt<sub>H4</sub>= 0.71 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 238.2; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.46 (s, 1H), 4.97 (q, 2H).
- Ácido-4: ácido 3-Amino-5-Ciano- piridina-2- carboxílico
- a) éster de tert- butilo de ácido 5-Bromo-3-nitro- piridina-2- carboxílico
- A una solución enfriada con hielo de ácido 5-bromo-3-nitro- piridina-2- carboxílico (4.84 g, 19.59 mmol, CAS 954240-89-2) en THF (59 ml) se agrega DMAP (239 mg, 1.96 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (5.56 g, 25.5 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 60° C durante 3 h. Después de enfriamiento a 0° C la mitad del bicarbonato de sodio ac. saturado se agrega y la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y la mitad de NaCl ac. saturado, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano/EtOAc 3:2) para proporcionar el compuesto del título como sólido beige pálido.
- 20 HPLC: Rt<sub>H5</sub>= 1.17 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 304.1; <sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.11 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 1.53 (s, 9H).
- b) éster de tert- butilo de ácido 5-Ciano-3-nitro- piridina-2- carboxílico
- A una solución de éster de tert- butilo de ácido 5-Bromo-3-nitro- piridina-2- carboxílico (888 mg, 2.93 mmol) en DMF (8.8 ml) se agrega cianuro de zinc (206 mg, 1.76 mmol) y polvo de zinc (2 mg, 0.03 mmol). La mezcla se purga con nitrógeno (3 veces) se agrega bis(tri-tert-butilfosfina)paladio (0) (150 mg, 0.293 mmol) y la mezcla se calienta a 80° C durante 4 h. Después de enfriamiento a 0° C se agrega agua y la mezcla se extrae con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavan con mitad de NaCl ac. saturado, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano/EtOAc 1:4) para proporcionar el compuesto del título como sólido beige.
- 30 HPLC: Rt<sub>H5</sub>= 1.04 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 248.0; <sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.39 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 1.55 (s, 9H).
- 35 c) éster de tert- butilo de ácido 3-Amino-5-Ciano- piridina-2- carboxílico
- A una mezcla de éster de tert- butilo de ácido 5-Ciano-3-nitro- piridina-2- carboxílico (130 mg, 0.522 mmol) en agua (3 ml) se agrega ácido acético (0.149 ml, 2.61 mmol), la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 min, se agrega ditionito de sodio (454 mg, 2.61 mmol) y se continúa la agitación durante 23 h. Se agrega Additional ditionito de sodio adicional (182 mg, 1.043 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante otras 48 h. La mezcla se extrae con DCM, las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y NaCl ac. saturado, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan para proporcionar el compuesto del título como sólido amarillo. El producto se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 40 HPLC: Rt<sub>H4</sub>= 0.86 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 220.2; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.15 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.95 (br. s, 2H), 1.55 (s, 9H).
- 45 d) ácido 3-Amino-5-Ciano- piridina-2- carboxílico

A una mezcla de éster de tert- butilo de ácido 3-Amino-5-Ciano- piridina-2- carboxílico (60 mg, 0.274 mmol) y 1,3-dimetoxibenceno (0.358 ml, 2.74 mmol) dentro de 10 min se agrega en forma de gotas TFA (0.59 ml, 7.66 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 6 h. Se agrega tolueno y los solventes se evaporan para proporcionar el compuesto del título como sólido amarillo. El producto se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 HPLC:  $R_{tH4}$  = 0.38 min; ESIMS  $[M+H]^+$  = 164.1;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.05 (br. s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.08 (br. s, 2H).

Ácido-5: ácido 3-(Di-tert-butoxicarbonil-amino)-5-(3-fluoro-propoxi)-pirazina-2- carboxílico

a) éster de 3-fluoro-propilo de ácido 3-(Di-tert-butoxicarbonil-amino)-5-(3-fluoro-propoxi)-pirazina-2- carboxílico

10 Aproximadamente una mezcla 1:1 de éster de metilo de ácido 3-(Di-tert-butoxicarbonil-amino)-5-(3-fluoro-propoxi)-pirazina-2- carboxílico y éster de 3-fluoro-propilo de ácido 3-(Di-tert-butoxicarbonil-amino)-5-(3-fluoro-propoxi)-pirazina-2- carboxílico se obtiene el siguiente procedimiento descrito para el ácido -3 etapa a).

15 A una solución enfriada con hielo de esta mezcla (245 mg, 0.89 mmol), DIPEA (1.31 ml, 7.48 mmol) y DMAP (13 mg, 0.11 mmol) en DCM (10 ml) se agrega una solución de Boc<sub>2</sub>O (1.05 g, 4.81 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se agita y se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche. Después de adición de agua la mezcla se extrae con EtOAc (3x) y las capas orgánicas combinadas se lavan con HCl 0.5N, cloruro de sodio ac. saturado, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano + NEt<sub>3</sub> al 5% a ciclohexano + NEt<sub>3</sub> al 0.5% /EtOAc + NEt<sub>3</sub> la 0.5% 3:7) para proporcionar el compuesto del título con el éster de metilo de ácido 3-(di-tert-butoxicarbonil-amino)-5-(3-fluoro-propoxi)- pirazina-2- carboxílico como aceite viscoso amarillo. Esta mezcla se utiliza para la siguiente etapa.

20 HPLC:  $R_{tH4}$  = 1.19 min; ESIMS  $[M+H]^+$  = 476.3; (Me-Éster: HPLC:  $R_{tH4}$  = 1.15 min; ESIMS  $[M+H]^+$  = 430.3).

b) ácido 3-(Di-tert-butoxicarbonil-amino)-5-(3-fluoro-propoxi)-pirazina-2- carboxílico

25 A una solución de éster de 3-fluoro-propilo de ácido 3-(Di-tert-butoxicarbonil-amino)-5-(3-fluoro-propoxi)-pirazina-2- carboxílico y éster de metilo de ácido 3-(Di-tert-butoxicarbonil-amino)-5-(3-fluoro-propoxi)-pirazina-2- carboxílico (395 mg, 0.92 mmol) en THF (10 ml) se agrega LiOH 0.5N (2.02 ml, 1.01 mmol) y la mezcla se agita durante 5.5 h. A la mezcla de reacción se agrega HCl 1N (0.92 ml, 0.92 mmol) después de agitación durante 5 min se agrega tolueno y los solventes se evaporan para proporcionar el compuesto del título junto con cloruro de litio como un sólido amarillo claro. La mezcla se utiliza para reacciones de acoplamiento sin purificación adicional. HPLC:  $R_{tH4}$  = 0.98 min; ESIMS  $[M-Boc+H]^+$  = 316.2;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.26 (s, 1 H), 4.67 (t, 1 H), 4.55 (t, 1 H), 4.41 (t, 2 H), 2.22 - 2.07 (m, 2 H), 1.32 (s, 18 H).

30 Ácido-6: ácido 3-Amino-5-(2-metoxi-etil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina-2- carboxílico

a) éster de metilo de ácido 3-Amino-6-bromo-5-(2-metoxi-etilamino)-pirazina-2- carboxílico

35 A una mezcla de éster de metilo de ácido 3-amino-5,6-dicloro-pirazina-2- carboxílico [CAS 1458-18-0] y éster de metilo de ácido 3-amino- 6-bromo-5-cloro-pirazina-2- carboxílico [CAS 14340-25-1] (799 mg, 3 mmol) en DMF se agrega 2- metoxi-etilamina (0.31 ml, 3.6 mmol) y NEt<sub>3</sub> (2.09 ml, 15 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3.5 h. La mezcla de reacción se vierte en agua (150 ml) y se extrae con tolueno (2x150 ml). Las capas orgánicas se lavan con mitad de cloruro de sodio ac. saturado, combinado, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc 100:0 a 0:100%) para proporcionar el compuesto del título junto con éster de metilo de ácido 3- amino-6-cloro-5-(2-metoxi-etilamino)-pirazina-2- carboxílico (aproximadamente 1:1) como sólido incoloro. Esta mezcla se utiliza para la siguiente etapa.

40 HPLC:  $R_{tH4}$  = 0.77 min; ESIMS  $[M+H]^+$  = 305.1; (Cl-pirazina: HPLC:  $R_{tH4}$  = 0.73 min; ESIMS  $[M+H]^+$  = 261.1).

b) éster de metilo de ácido 3-Amino-5-(2-metoxi-etilamino)-6-trimetilsilaniletinil-pirazina-2- carboxílico

45 A una solución de etinil-trimetil-silano (1.05 g, 10.7.mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (150 mg, 0.214 mmol), yoduro de cobre (I) (41 mg, 0.214 mmol) y NEt<sub>3</sub> (2.09 ml, 14.98 mmol) en THF (17 ml) se agrega bajo una atmósfera de argón una mezcla (aproximadamente 1:1) de éster de metilo de ácido 3-Amino-6-bromo-5-(2-metoxi-etilamino)-pirazina-2- carboxílico y éster de metilo de ácido 3-amino-6-cloro-5-(2-metoxi-etilamino)-pirazina-2- carboxílico (651 mg, 2.14 mmol) y la mezcla se calienta a 80° C durante 17 h. La mezcla de reacción se filtra a través de Hyflo y el solvente se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano/EtOAc 60:40) para proporcionar el compuesto del título como sólido marrón.

50 HPLC:  $R_{tH4}$  = 1.12 min; ESIMS  $[M+H]^+$  = 323.3;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.46 (br, 2 H), 6.65 (t, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.59 - 3.45 (m, 4 H), 3.28 (s, 3 H), 0.25 (s, 9 H).

## c) ácido 3-Amino-5-(2-metoxi-etil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2- carboxílico

A una solución de éster de metilo de ácido 3-Amino-5-(2-metoxi-etilamino)-6-trimetilsilaniletinil-pirazina-2- carboxílico (487 mg, 1.51 mmol) en THF (7.6 ml) se agrega una suspensión de KOtBu (356 mg, 3.17 mmol) en THF (7.6 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. A 0° C se agrega NH<sub>4</sub>Cl sólido (848 mg) y la mezcla se agita durante 30 min. Después de adición de la mitad de solución de NH<sub>4</sub>Cl saturada (15 ml) la mezcla se extrae con EtOAc (2x 15 ml), el pH de la fase acuosa se ajusta a pH 4 mediante adición de HCl 1N. La fase acuosa se extrae con DCM/EtOH 9:1 (2x100 ml), las capas orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan. El residuo se filtra a través de un tapón de gel de sílice (DCM/EtOH 90:10) para proporcionar el compuesto del título como polvo marrón. Este material se utiliza durante reacciones de acoplamiento sin purificación adicional.

5 HPLC: Rt<sub>H4</sub>= 0.53 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup>= 237.1; <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.59 (br s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.26 (br s, 2 H), 6.46 (d, 1 H), 4.21 (t, 2 H), 3.66 (t, 2 H), 3.22 (s, 3 H).

## Ácido-7: ácido 3-Amino-5-(2,2-difluoro-etil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2- carboxílico

éster de metilo de ácido 3-Amino-5-(2,2-difluoro-etilamino)-6-trimetilsilaniletinil-pirazina-2- carboxílico se prepara mediante procedimientos similares como para el Ácido -6 (etapas a y b) aplicando 80° C en la etapa a) en lugar de temperatura ambiente.

15

## a) éster de metilo de ácido 3-Amino-5-(2,2-difluoro-etil)-6 H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2- carboxílico

A una solución de éster de metilo de ácido 3-Amino-5-(2,2-difluoro-etilamino)-6-trimetilsilaniletinil-pirazina-2- carboxílico (624 mg, 1.9 mmol) en DMF (19 ml) se agrega yoduro de cobre (I) (181 mg, 0.95 mmol) y la mezcla se calienta a 120° C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtra a través de Hyflo, el residuo se lava con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se extraen con agua, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano/EtOAc 40:60) para proporcionar el compuesto del título como sólido amarillo.

20

HPLC: Rt<sub>H4</sub>= 0.67 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 257.1; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.64 - 7.51 (m, 1H), 7.27 (br s, 2 H), 6.56 (m, 1 H), 6.43 (t, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H).

## 25 b) ácido 3-Amino-5-(2,2-difluoro-etil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2- carboxílico

A una solución de éster de metilo de ácido 3-Amino-5-(2,2-difluoro-etil)-6 H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2- carboxílico (192 mg, 0.749 mmol) en THF (3.8 ml) se agrega una solución de LiOH 1M (0.824 ml, 0.824 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h. A 0° C se agrega HCl 1M (0.749 ml) y la mezcla se diluye con tolueno (7.5 ml). Los solventes se evaporan para proporcionar el compuesto del título junto con LiCl como polvo marrón. Este material se utiliza durante reacciones de acoplamiento sin purificación adicional.

30

HPLC: Rt<sub>H4</sub>= 0.57 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup>= 243.1; <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.71 (br s, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.35 (br s, 2 H), 6.55 (d, 1 H), 6.41 (t, 1H), 4.61 - 4.43 (m, 2 H).

## Ácido-8: ácido 6-Cloro-1-(2,2-difluoro-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5- carboxílico

## a) éster de etilo de ácido 6-Cloro-1-(2,2-difluoro-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5- carboxílico

A una solución de éster de etilo de ácido 6-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5- carboxílico (210 mg, 0.935 mmol) en DMF (10 ml) se agrega carbonato de cesio (457 mg, 1.402 mmol), después de 15 min de agitación a temperatura ambiente se agrega 1,1-difluoro-2- yodoetano (538 mg, 2.8 mmol) y se continúa la agitación durante la noche. Se agrega yoduro de tetrabutilamonio (34.5 mg, 0.093 mmol) y se continúa la agitación durante otras 48 h. A la mezcla de reacción se agrega NH<sub>4</sub>Cl ac. saturado y la mezcla se extrae con MTBE (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con mitad de -NaCl ac. saturado, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano/EtOAc 20:80) para proporcionar el compuesto del título como sólido amarillo.

35

40

HPLC: Rt<sub>H4</sub>= 0.88 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup>= 289.4/291.1; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.34 (s, 1H), 7.83 (d, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 6.40 (t, 1 H), 4.78 (td, 2 H), 4.35 (q, 2 H), 1.31 (t, 3 H).

## 45 b) ácido 6-Cloro-1-(2,2-difluoro-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5- carboxílico

A una solución de éster de etilo de ácido 6-Cloro-1-(2,2-difluoro-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5- carboxílico (150 mg, 0.520 mmol) en THF (10 ml) se agrega hidróxido de sodio ac. 1 N (0.624 ml, 0.624 mmol) y la mezcla se agita a 65°

C durante 4.5 h. Los solventes se evaporan, el residuo se disuelve en agua, se hace ácido con HCl 2N ac. y la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan para proporcionar el compuesto del título como sólido de color naranja claro.

5 HPLC: Rt<sub>H4</sub>= 0.50 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup>= 261.0/263.1; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 6.39 (t, 1 H), 4.87 - 4.67 (m, 2 H).

Ácido-9: ácido 6-Cloro-1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5- carboxílico

El ácido 6-Cloro-1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5- carboxílico se prepara mediante procedimientos similares como para el Ácido -9 [etapas a) y b)] utilizando 1-bromo-2-metoxi-etano en la etapa a) en lugar de 1,1-difluoro-2-iodo-etano sin adición de yoduro de tetrabutilamonio y solo agitando una vez durante la noche.

10 HPLC: Rt<sub>H4</sub>= 0.47 min; ESIMS [M+H]<sup>+</sup>= 255.1/257.1; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.26 (br. s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 6.63 (d, 1 H), 4.38 (t, 2 H), 3.62 (t, 2 H), 3.17 (s, 3 H).

Amida 1: ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico amida

15 A una suspensión blanca de ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico (84 mg, 0.518 mmol) en DCM (1.5 ml) se agrega cloruro de oxalilo (0.068 ml, 99 mg, 0.777 mmol) y una cantidad catalítica de DMF. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h y luego se agrega en forma de gotas a solución de NH<sub>4</sub>OH ac. al 25%soln. (0.300 ml) a 0° C. La mezcla de reacción se agita durante 10 min a temperatura ambiente, se agregan H<sub>2</sub>O y TBME, las fases se separan y la fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con TBME. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y concentran para dar un polvo blanco que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rt<sub>H4</sub>= 0.47 min; ESIMS: 162 [(M + H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.68 (d, 1H), 7.91 (d, 20 1H), 7.80 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 2.80 (s, 3H).

Amida 2: ácido 3-Cloro-5-Ciano- piridina-2- carboxílico amida se prepara a partir de ácido 3-Cloro-5-Ciano- piridina-2- carboxílico (CAS 1200497-81-9) en analogía al procedimiento descrito para la Amida 1.

Rt<sub>H4</sub>= 0.45 min;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.01 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H).

25 Amida 3: se prepara ácido 3-Cloro-5-difluorometoxi- piridina-2- carboxílico amida

A partir del ácido 3-Cloro-5-difluorometoxi- piridina-2- carboxílico (CAS 1262860-72-9) en analogía al procedimiento anterior. Rt<sub>H4</sub>= 0.62 min; ESIMS: 223 [(M + H)<sup>+</sup>];

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.49 (d, 1H), 8.08-7.97 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.45 (t, 1H).

Hidroxiéster 1: éster de etilo de ácido 3-fluoro-2-fluorometil-2-hidroxi- propiónico

30 a) 3-Fluoro-2-fluorometil-2-trimetilsilaniloxi-propionitrilo

A 1,3-difluoro- propan-2- ona (8.5 g, 90 mmol) se agrega en forma de gotas durante 30 min TMS-Cianuro (8.97 g, 90 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Rendimiento = 17.4 g (100%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.55 (d, 2 H), 4.44 (d, 2 H), 0.28 (s, 9H).

<sup>19</sup>F-RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ - 226 (t).

35 b) ácido 3-Fluoro-2-fluorometil-2-hidroxi- propiónico

3-Fluoro-2-fluorometil-2-trimetilsilaniloxi-propionitrilo (17.4 g, 90 mmol) se trata con HCl al 37% (300 ml) y se calienta a reflujo gentilmente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra en vacío. El sólido de esta manera obtenido se vuelve a disolver en 300 ml de etanol y se concentra en vacío y se seca en alto vacío. El sólido de esta manera obtenido (17 g) contiene una cantidad significativa de cloruro de amonio y se utiliza sin purificación adicional.

40 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.0 - 7.3 (m, 4H), 5.6 - 6.5 (s, 1H), 4.43 - 4.58 (m, 4 H). <sup>13</sup>C-RMN (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 171 (t), 85 (d), 83 (d), 75 (t).

c) éster de etilo de ácido 3-fluoro-2-fluorometil-2-hidroxi- propiónico

Ácido 3-fluoro-2-fluorometil-2-hidroxi- propiónico crudo (17 g) se disuelve en etanol (400 ml) y se agrega H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (98%, 30 g). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 16 h.

5 La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra. La solución se trata cuidadosamente con 30 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido y la mezcla resultante se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se agregan 400 ml de DCM y la mezcla se filtra. La solución se concentra (50° C, 150 mbar) y se purifica adicionalmente mediante destilación (82° C, 20 mbar) para dar un líquido incoloro.

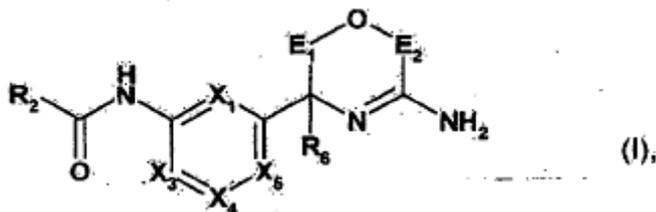
Rendimiento = 9.8 g (97%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.43 - 4.65 (m, 4 H), 4.30 (q, 2 H), 3.63 - 3.88 (s, 1H), 1.30 (t, 3 H).

10

## REIVINDICACIONES

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



en el que

5 X<sub>1</sub> es CR<sub>1</sub> o N;

X<sub>3</sub> es CR<sub>3</sub> o N;

X<sub>4</sub> es CR<sub>4</sub> o N;

X<sub>5</sub> es CR<sub>5</sub>;

en donde uno y no más de uno de X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> es N;

10 R<sub>1</sub> es hidrógeno;

R<sub>2</sub> es un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo no aromático G<sub>1</sub>, cuyo grupo G<sub>1</sub> se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, amino-alquilo (C<sub>1-8</sub>), N-alquilo (C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo (C<sub>1-8</sub>), N,N-dialquilo (C<sub>1-4</sub>)-amino-alquilo (C<sub>1-8</sub>), aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), hidroxilo, oxo, alcoxi (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>); alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alqueno (C<sub>2-8</sub>), alquino (C<sub>2-8</sub>), alquinoxilo (C<sub>2-8</sub>) y un grupo cicloalquilo (C<sub>3-8</sub>), arilo, heteroarilo o heterociclilo no aromático G<sub>2</sub>, cuyo grupo G<sub>2</sub> se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alcoxi (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquiltio (C<sub>1-8</sub>), alqueno (C<sub>2-8</sub>) y alquino (C<sub>2-8</sub>);

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

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

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

o

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

R<sub>6</sub> es alquilo (C<sub>1-8</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-8</sub>), hidroxilo-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), mercapto-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alquiltio (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-8</sub>), amino-alquilo (C<sub>1-8</sub>); N-alquilo (C<sub>1-4</sub>)-amino-alquilo (C<sub>1-8</sub>), N,N-dialquilo (C<sub>1-4</sub>)-amino-alquilo (C<sub>1-8</sub>), alqueno (C<sub>2-8</sub>), o alquino (C<sub>2-8</sub>);

o

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, tomados en conjunto, son un grupo alquileo (C<sub>1-4</sub>), en el cual 1 miembro del anillo -CH<sub>2</sub>- del grupo alquileo (C<sub>1-4</sub>) se reemplaza opcionalmente con un miembro de heteroanillo independientemente seleccionado del grupo, que consiste de N(H)-, -N[alquilo (C<sub>1-4</sub>)]-, -O-, -S-, -(=O)- o -S(=O)<sub>2</sub>-;

E<sub>1</sub> es -C(R<sub>7</sub>)(R<sub>8</sub>)- en donde cada uno de R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> es hidrógeno;

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

cualquiera

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

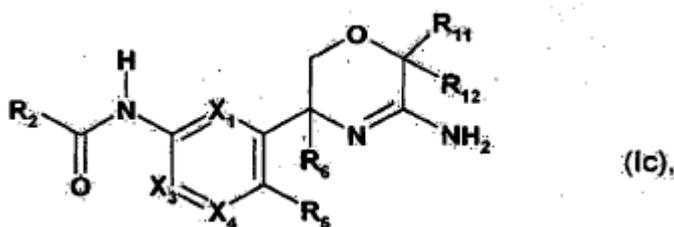
o

10 R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, tomados en conjunto, son oxo o -CR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>-CR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>-

en donde R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X<sub>1</sub> es N; X<sub>3</sub> es CR<sub>3</sub>; X<sub>4</sub> es CR<sub>4</sub>; y X<sub>5</sub> es CR<sub>5</sub>.

15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la fórmula (Ic)



en la que

X<sub>1</sub> es CH o N;

X<sub>3</sub> es CH o N;

20 X<sub>4</sub> es CR<sub>4</sub> o N;

en donde uno y no más de uno de X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> es N;

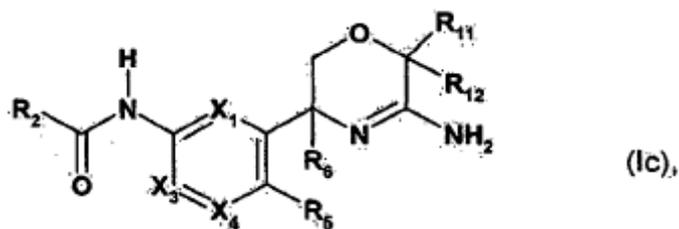
R<sub>2</sub> es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros en cuya estructura 1, 2, 3, o 4 miembros del anillo son miembros de heteroanillos independientemente seleccionados del grupo que consiste de un miembro de anillo nitrógeno, un miembro de anillo oxígeno y un miembro de anillo azufre, cuyos grupos se sustituyen opcionalmente por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de los grupos, que consisten de ciano, amino, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-4</sub>), hidroxí, oxo, alcoxi (C<sub>1-4</sub>); halógeno-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>) alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>)-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-alcoxi (C<sub>1-4</sub>), tioalquilo (C<sub>1-4</sub>)-tioalquilo (C<sub>1-4</sub>), alquenoilo (C<sub>2-4</sub>), alquinilo (C<sub>2-4</sub>), alquenoxi (C<sub>2-4</sub>), y alquinoxí (C<sub>2-4</sub>);

30 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno-alquilo (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>), o halógeno-alcoxi (C<sub>1-4</sub>);

R<sub>6</sub> es alquilo (C<sub>1-3</sub>) o fluoro-alquilo (C<sub>1-3</sub>); y

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

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la fórmula (Ic)



en la que

5  $X_1$  es CH o N;

$X_3$  es CH o N;

$X_4$  es  $CR_4$  o N;

en donde uno y no más de uno de  $X_1$ ,  $X_3$  y  $X_4$  es N;

10  $R_2$  es un grupo piridilo o pirazinilo que se sustituye opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, halógeno, alquilo ( $C_{1-4}$ ), halógeno-alquilo ( $C_{1-4}$ ), hidroxilo, oxo, alcoxi ( $C_{1-4}$ ), halógeno-alcoxi ( $C_{1-4}$ ), tioalquilo ( $C_{1-4}$ ), halógeno-tioalquilo ( $C_{1-4}$ ), alcoxi ( $C_{1-4}$ )-alquilo ( $C_{1-4}$ ), alcoxi ( $C_{1-4}$ )-alcoxi ( $C_{1-4}$ ), alcoxi ( $C_{1-4}$ )-tioalquilo ( $C_{1-4}$ ), tioalquilo ( $C_{1-4}$ )-alquilo ( $C_{1-4}$ ), tioalquilo ( $C_{1-4}$ )-alcoxi ( $C_{1-4}$ ), tioalquilo ( $C_{1-4}$ )-tioalquilo ( $C_{1-4}$ ), -alquenoilo ( $C_{2-4}$ ), alquenoilo ( $C_{2-4}$ ), alquenoilo ( $C_{2-4}$ ), y alquinoxilo ( $C_{2-4}$ );

15  $R_4$  y  $R_5$  son independientemente hidrógeno, o halógeno;

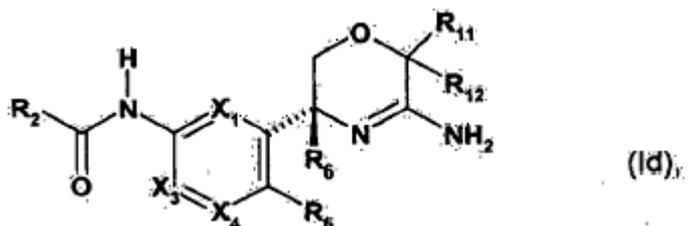
$R_6$  es alquilo ( $C_{1-3}$ ) o fluoro-alquilo ( $C_{1-3}$ ); y

cada uno de  $R_{11}$  y  $R_{12}$  se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, alquilo ( $C_{1-3}$ ) y fluoro-alquilo ( $C_{1-3}$ ).

20 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de  $R_{11}$  y  $R_{12}$  se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R_6$  es metilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

25 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la fórmula (Id)



en la que

$X_1$  es CH o N;

$X_3$  es CH o N;

30  $X_4$  es  $CR_4$  o N;

en donde uno y no más de uno de  $X_1$ ,  $X_3$  y  $X_4$  es N;

$R_2$  es un grupo piridilo o pirazinilo que se sustituye por 2 o 3 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición para y uno de los sustituyentes se localiza en la posición orto del grupo piridilo o pirazinilo relacionado con el ligador de amida y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo, que consiste de ciano, amino, halógeno, alquilo ( $C_{1-4}$ ), halógeno-alquilo ( $C_{1-4}$ ), hidroxilo, oxo, alcoxi ( $C_{1-4}$ ) y halógeno-alcoxi ( $C_{1-4}$ );

$R_4$  y  $R_5$  son independientemente hidrógeno, o halógeno;

$R_6$  es metilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo; y

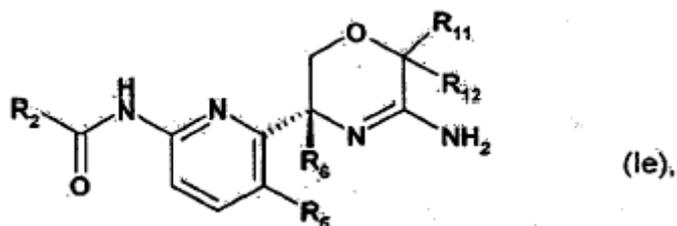
cada uno de  $R_{11}$  y  $R_{12}$  se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R_2$  es un grupo piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo que se sustituye por 2 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición para y uno de los sustituyentes se localiza en la posición orto del grupo piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo relacionado con el ligador de amida y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo, que consiste de ciano, amino, fluoro, bromo, cloro, hidroxilo, oxo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $X_1$  es N;  $X_3$  es CH; y  $X_4$  es  $CR_4$ .

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R_4$  es hidrógeno.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la fórmula (Ie)



en la que

$R_2$  es un grupo piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo que se sustituye por 2 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición para y uno de los sustituyentes se localiza en la posición orto del grupo piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo relacionado con el ligador de amida y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo, que consiste de ciano, amino, fluoro, bromo, cloro, hidroxilo, oxo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

$R_5$  es hidrógeno o fluoro;

$R_6$  es metilo, fluorometilo o difluorometilo; y

cada uno de  $R_{11}$  y  $R_{12}$  se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R_5$  es fluoro.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona del grupo que consiste de:

Ácido 5-Bromo- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4] -oxazin-3-il)-piridin-2- il] - amida;

- Ácido 5-Cloro- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2- il] - amida;
- Ácido 5-Bromo- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro-2H[1,4]oxazin-3-il)-piridin-2- il] - amida;
- Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-(6-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin- 2-il] - amida;
- 5    Ácido 4,6-Dideutero-5-cloro-3-trideuterometil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 5-Tiocarbamoil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin- 2-il] - amida;
- 10    Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluoro-metil-3,6-dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3- il)-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- 15    Ácido 4,6-Dideutero-5-cloro-3-trideuterometil- piridina -2- carboxílico [4-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 5-Cloro- piridina-2- carboxílico [4-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2- il] - amida;
- Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [4-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- 20    Ácido 5-Bromo- piridina-2- carboxílico [5-(5-amino-3-fluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-6-cloro-piridin- 3-il] amida;
- Ácido 3-Amino-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin- 3-il)-piridin-2-il] - amida;
- 25    Ácido 3-Cloro-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 5-Cloro-4,6-dideuterio-3-trideuteriometil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amin-3,6- dimetil-6-trifluorometil- 3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 5-Bromo-3-cloro- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;
- 30    Ácido 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 3-Cloro-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin- 3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- 35    Ácido 5-metoxi-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-(5iamino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 3-Amino-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin- 3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- 40    Ácido 5-Difluorometoxi-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;

- Ácido 3-Cloro-5-difluorometoxi- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido -3,5-Dicloro- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3- il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- 5    Ácido 5-fuorometoxi-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 5-Metil-pirazina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3- il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- 10    Ácido 3-Cloro-5-trifluorometil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 3-Cloro-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [4-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- 3-Cloro-5-ácido difluorometoxi- piridina-2- carboxílico3-Cloro-5-ácido difluorometoxi- piridina-2- carboxílico [4-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- 15    Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [4-(5-amino-6,6-bis-fluorometil-3-metil-3,6-dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-(5-amino-3-difluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5- fluoro-piridin-2-il] - amida;
- 20    Ácido 3-Cloro-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-(5-amino-3-difluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5- fluoro-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 3,5- dimetil-pirazina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin- 3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 3-Amino-5-(3-fluororpropoxi)-pirazina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- 25    Ácido 3-Amino-5-(2-metoxi-etil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-2- carboxílico [6-((5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil- 3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 3-Amino-5-trifluorometil-pirazina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidroEP 2 663 561 B1 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- 30    Ácido 3-Amino-5-(2,2-difluoro-etil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-2- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil- 3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 4-Cloro-1-difluorometil-1H-pirazol -3- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 6-Cloro-1-(2,2-difluoro-etil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-5- carboxílico [6-(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil- 3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- 35    y
- Ácido 6-Cloro-1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-5- carboxílico [6(5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil- 3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida.
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona del grupo que consiste de:
- 40    Ácido 5-Bromo- piridina-2- carboxílico [6-((R)-5-amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-[1,4] -oxazin-3-il)-piridin-2- il] - amida;

- Ácido -5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluoro-metil-3,6-dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il]- amida;
- Ácido 5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-((3S,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H[1,4]oxazin- 3-il)-piridin-2-il] - amida;
- 5 Ácido 5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin- 3-il)-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-((3S,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- 10 Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [4-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [4-((3S,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 3-Amino-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;
- 15 Ácido 3-Cloro-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 5-Cloro-4,6-dideuterio-3-trideuteriometil- piridina -2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil- 3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] amida;
- 20 Ácido 5-Bromo-3-cloro- piridina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil- 3,6-dihidro-2H[1,4]oxazin-3-il)-piridin-2-il] - amida;
- Ácido 3-Cloro-5-ciano- piridina=2- carboxílico [6-((3R, 6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;
- 25 Ácido 5-Metoxi-3-metil- piridina 2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil- 3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- 30 Ácido 3-Amino-5-ciano-piridin-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 3-Cloro-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-((3S,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 5-Difluorometoxi-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6- dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- 35 Ácido 3-Cloro-5-difluorometoxi- piridina-2- piridina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil- 3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 3,5-Dicloro- piridina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin- 3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- 40 Ácido 5-Fluorometoxi-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6- dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;
- Ácido 5-Metil-pirazina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;

Ácido 3-Cloro-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [4-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidroEP 2 663  
561 B1 2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;

Ácido 3-Cloro-5-difluorometoxi- piridina-2- carboxílico [4-((3S,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6- dihidro-2H-  
[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;

5 Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [4-((R)-5-amino-6,6-bis-fluorometil-3-metil-3,6-dihidro- 2H-[1,4] oxazin-  
3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;

Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [5-((R)-5-amino-3-difluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3- il)-5-  
fluoro-piridin-2-il] - amida;

10 Ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico[6H((S)-5-amino-3-difluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3- il)-5-  
fluoro-piridin-2-il] - amida;

Ácido 3-Cloro-5-Ciano- piridina-2- carboxílico [6-((R)-5-amino-3-difluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3- il)-5-  
fluoro-piridin-2-il] amida;

Ácido 3,5- dimetil-pirazina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro- 2H-[1,4] oxazin-  
3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;

15 Ácido 3-Amino-5-(3-fluoro-propoxi)-pirazina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil- 3,6-  
dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-pyridin-2-il] amida;

Ácido 3-Amino-5-(2-metoxi-etil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-  
trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] amida;

20 Ácido 3-Amino-5-(2,2-difluoro-etil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-2- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil- 6-  
trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;

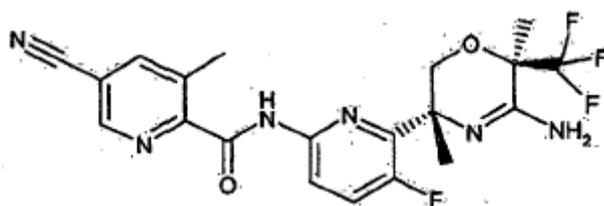
Ácido 4-Cloro-1-difluorometil-1Hpirazol -3- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amno-3,6- dimetil-6-trifluorometil- 3,6-dihidro-ác  
2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;

Ácido 6-Cloro-1-(2,2-difluoro-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-  
trifluorometil- 3,6-dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida;

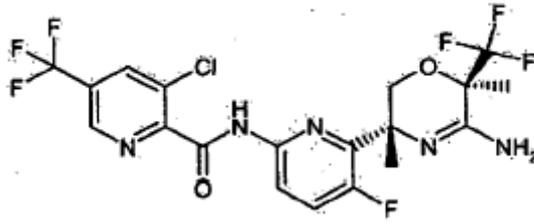
25 y

Ácido 6-Cloro-1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5- carboxílico [6-((3R,6R)-5-amino-3,6- dimetil-6-  
trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida

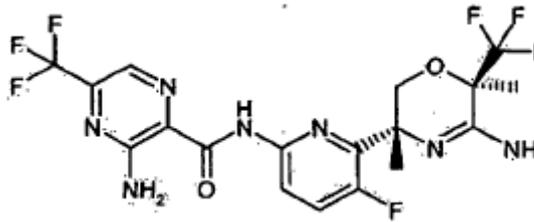
30 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1: que es ácido 5-Ciano-3-metil- piridina -2- carboxílico [6-  
((3R,6R)-amino-3,6- dimetil-6-trifluorometil-3,6 -dihidro-2H-[1,4] oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida, o una sal  
farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente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



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



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



5

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como un medicamento.

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve.

10

20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente farmacéutico activo en asociación con por lo menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

21. Una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda sustancia de fármaco, para administración simultánea o secuencial.

15