

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 473**

51 Int. Cl.:

**C07D 265/30** (2006.01)

**C07D 413/12** (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: **04.12.2012 E 12794730 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2788335**

54 Título: **Derivados de 5-(3-aminofenil)-5-alquil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-amina para el tratamiento de trastornos en que está implicada la beta-secretasa**

30 Prioridad:

**06.12.2011 EP 11192171**

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

**13.09.2016**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**GIJSEN, HENRICUS JACOBUS MARIA y  
VAN BRANDT, SVEN FRANCISCUS ANNA**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 582 473 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 5-(3-aminofenil)-5-alquil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-amina para el tratamiento de trastornos en que está implicada la beta-secretasa

5

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados novedosos de 5-(3-aminofenil)-5-alquil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-amina como inhibidores de beta-secretasa, también conocida como enzima de escisión de amiloide en sitio beta, BACE, BACE1, Asp2, o memapsina 2. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procesos para preparar dichos compuestos y composiciones, y a dichos compuestos y composiciones para su uso en la prevención y tratamiento de trastornos en que está implicada la beta-secretasa, tales como enfermedad de Alzheimer (AD), alteración cognitiva leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, síndrome de Down, demencia asociada con apoplejía, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide.

15

**Antecedentes de la invención**

La enfermedad de Alzheimer (AD) es una enfermedad neurodegenerativa asociada con el envejecimiento. Los pacientes con AD padecen déficits cognitivos y pérdida de memoria, así como problemas conductuales tales como ansiedad. Más del 90 % de los afectados con AD tienen una forma esporádica del trastorno, mientras que menos del 10 % de los casos son familiares o hereditarios. En los Estados Unidos, aproximadamente 1 de cada 10 personas a la edad de 65 tienen AD, mientras que, a la edad de 85, 1 de cada dos individuos está afectado con AD. La esperanza de vida promedio desde el diagnóstico inicial es de 7-10 años, y los pacientes con AD requieren cuidados intensivos en un centro de vida asistida, que es muy costoso, o por miembros de la familia. Con la cantidad creciente de ancianos en la población, la AD es una creciente preocupación médica. Las terapias actualmente disponibles para AD simplemente tratan los síntomas de la enfermedad e incluyen inhibidores de acetilcolinesterasa para mejorar las propiedades cognitivas, así como ansiolíticos y antipsicóticos para controlar los problemas conductuales asociados con esta dolencia.

30

Las características patológicas distintivas en el cerebro de pacientes con AD son ovillos neurofibrilares que se generan por hiperfosforilación de la proteína tau y placas amiloides que se forman por agregación del péptido beta-amiloide 1-42 (Abeta 1-42). Abeta 1-42 forma oligómeros y después fibrillas, y finalmente placas amiloides. Se cree que los oligómeros y fibrillas son especialmente neurotóxicos y pueden causar la mayor parte del daño neurológico asociado con AD. Los agentes que evitan la formación de Abeta 1-42 tienen el potencial de ser agentes modificadores de enfermedad para el tratamiento de AD. Abeta 1-42 se genera a partir de la proteína precursora amiloide (APP), compuesta por 770 aminoácidos. El extremo N-terminal de Abeta 1-42 se escinde por la beta-secretasa (BACE), y después la gamma-secretasa escinde el extremo C-terminal. Además de Abeta 1-42, la gamma-secretasa también libera Abeta 1-40 que es el producto predominante de escisión, así como Abeta 1-38 y Abeta 1-43. Estas formas Abeta también pueden agregarse para formar oligómeros y fibrillas. Por tanto, se esperaría que inhibidores de BACE evitaran la formación de Abeta 1-42, así como Abeta 1-40, Abeta 1-38 y Abeta 1-43 y serían agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento de AD.

35

40

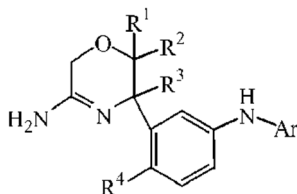
El documento WO-2011/009943 (Novartis) describe derivados no sustituidos y 2-sustituidos de oxazina y su uso como inhibidores de BACE para el tratamiento de trastornos neurológicos. El documento WO-2011/020806 (Hoffmann-LaRoche) describe derivados 2,6-no sustituidos de 3-amino-5-fenil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazina que tienen propiedades inhibitorias de BACE1 y/o BACE2.

45

**Sumario de la invención**

50

La presente invención se refiere a derivados de 5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina de Fórmula (I)



55 y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R<sup>1</sup> es fluoro, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o trifluorometilo; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman un radical divalente =CF<sub>2</sub>;

60 R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, ciclopropilo, mono- o polihaloalquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o fluoro;

Ar es homoarilo o heteroarilo;

donde homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-oxi, mono- y polihaloalquilo C<sub>1-3</sub>, mono- y polihaloalquil C<sub>1-3</sub>-oxi;

5 heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, y oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquinilo C<sub>2-3</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-oxi, mono- y polihaloalquilo C<sub>1-3</sub>, mono- y polihaloalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, y alquil C<sub>1-3</sub>-oxialquil C<sub>1-3</sub>-oxi; y las sales de adición de los mismos.

10 Es ilustrativa de la invención una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos anteriormente. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica preparada mezclando cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Es ilustrativo de la invención un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 También se describen método de tratamiento de un trastorno mediado por la enzima beta-secretasa, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

También se describen métodos de inhibición de la enzima beta-secretasa, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

25 También se describe un método de tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, síndrome de Down, demencia asociada con apoplejía, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

Otro ejemplo de la invención es cualquiera de los compuestos descritos anteriormente para su uso en el tratamiento de: (a) enfermedad de Alzheimer, (b) alteración cognitiva leve, (c) senilidad, (d) demencia, (e) demencia con cuerpos de Lewy, (f) síndrome de Down, (g) demencia asociada con apoplejía, (h) demencia asociada con enfermedad de Parkinson y (i) demencia asociada con beta-amiloide, en un sujeto que lo necesita.

### Descripción detallada de la invención

40 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en este documento, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la enzima beta-secretasa (también conocida como enzima de escisión en sitio beta, BACE, BACE1, Asp2 o memapsina 2), y son útiles en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva leve, senilidad, demencia, demencia asociada con apoplejía, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva leve o demencia, más preferiblemente enfermedad de Alzheimer.

En una realización de la invención,

R<sup>1</sup> es fluoro, difluorometilo o trifluorometilo;

50 R<sup>2</sup> es hidrógeno o trifluorometilo; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman un radical divalente =CF<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub>, ciclopropilo, mono- o polihaloalquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o fluoro;

Ar es heteroarilo;

55 donde heteroarilo es piridilo o pirimidilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquinilo C<sub>2-3</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-oxi, mono- y polihaloalquilo C<sub>1-3</sub>, mono- y polihaloalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, y alquil C<sub>1-3</sub>-oxi-alquil C<sub>1-3</sub>-oxi; y las sales de adición y los solvatos de los mismos.

60 En otra realización,

R<sup>1</sup> es fluoro, difluorometilo o trifluorometilo, y R<sup>2</sup> es hidrógeno; o

R<sup>1</sup> es fluoro y R<sup>2</sup> es trifluorometilo; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman un radical divalente =CF<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> es metilo o ciclopropilo;

65 R<sup>4</sup> es hidrógeno o fluoro;

Ar es heteroarilo;

donde heteroarilo es piridilo sustituido con metoxi, o pirimidilo;  
y las sales de adición y los solvatos de los mismos

En otra realización, el átomo de carbono sustituido con R<sup>3</sup> tiene la configuración R.

- 5 En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre  
(5*R*,6*S*)-5-ciclopropil-6-fluoro-5-{3-[(3-metoxipiridin-2-il)amino]fenil}-6-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-  
amina;  
10 (5*R*,6*R*)-6-fluoro-5-{2-fluoro-5-[(3-metoxipiridin-2-il)amino]fenil}-5-metil-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina,  
(5*R*)-6-(difluorometilideno)-5-{2-fluoro-5-[(3-metoxipiridin-2-il)amino]fenil}-5-metil-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina;  
(5*R*,6*R*<sup>\*</sup>)-6-(difluorometil)-5-{2-fluoro-5-[(3-metoxipiridin-2-il)amino]fenil}-5-metil-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina;  
(5*R*,6*R*)-6-fluoro-5-{2-fluoro-5-(pirimidin-2-ilamino)fenil}-5-metil-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina;  
(5*R*,6*R*)-5-{2-fluoro-5-[(3-metoxipiridin-2-il)amino]fenil}-5-metil-6-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina;  
15 (5*R*,6*R*)-5-{2-fluoro-5-(pirimidin-2-ilamino)fenil}-5-metil-6-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina;  
(5*R*,6*R*)-6-fluoro-5-{2-fluoro-5-[(3-metoxipirazin-2-il)amino]fenil}-5-metil-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina; y  
(5*R*,6*R*)-5-{2-fluoro-5-[(3-metoxipirazin-2-il)amino]fenil}-5-metil-6-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina.

### Definiciones

- 20 "Halo" indicará fluoro, cloro y bromo; "alquilo C<sub>1-3</sub>" indicará un grupo alquilo saturado lineal o ramificado que tiene 1,  
2 o 3 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo y 2-propilo; "alquil C<sub>1-3</sub>-oxi" indicará un radical éter  
donde alquilo C<sub>1-3</sub> es como se ha definido anteriormente; "mono- y polihaloalquilo C<sub>1-3</sub>" indicará alquilo C<sub>1-3</sub> como se  
ha definido anteriormente, sustituido con 1, 2, 3 o cuando sea posible con más átomos halo como se ha definido  
anteriormente; "mono- y polihaloalquil C<sub>1-3</sub>-oxi" indicará un radical éter donde mono- y polihaloalquilo C<sub>1-3</sub> es como  
25 se ha definido anteriormente; "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" indicará ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;  
"cicloalcanodiilo C<sub>3-6</sub>" indicará un radical bivalente tal como ciclopropanodiilo, ciclobutanodiilo, ciclopentanodiilo y  
ciclohexanodiilo.

- 30 El término "sujeto", como se usa en este documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, mucho  
más preferiblemente un ser humano, que es o ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

- La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en este documento, significa esa cantidad de  
compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o  
ser humano que se espera por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye alivio de  
35 los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

- Como se usa en este documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los  
ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o  
indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

- 40 Anteriormente en este documento y a partir de ahora en este documento, la expresión "compuesto de fórmula (I)"  
pretende incluir las sales de adición, los solvatos y los estereoisómeros del mismo.

- 45 Las expresiones "estereoisómeros" o "formas estereoquímicamente isoméricas" anteriormente en este documento o  
a partir de ahora en este documento se usan de forma intercambiable.

La invención incluye todos los estereoisómeros del compuesto de Fórmula (I) como un estereoisómero puro o como  
una mezcla de dos o más estereoisómeros.

- 50 Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1  
de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica. Los diastereómeros (o diaestereoisómeros) son  
estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, no están relacionados como imágenes especulares. Si un  
compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o la Z. Si un compuesto  
contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración cis o trans. Por lo  
55 tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis,  
isómeros trans y mezclas de los mismos.

- La configuración absoluta es específica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un  
átomo asimétrico se especifica por R o S. Compuestos resueltos cuya configuración absoluta no es conocida  
60 pueden denominarse por (+) o (-) dependiendo de la dirección en que rotan el plano de luz polarizada.

- Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente  
libre, es decir, asociado con menos del 50 %, preferiblemente menos del 20 %, más preferiblemente menos del 10  
%, incluso más preferiblemente menos del 5 %, en particular menos del 2 % y mucho más preferiblemente menos  
del 1 %, de los otros isómeros. Por tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (R),  
esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S); cuando un compuesto de fórmula (I) se

especifica, por ejemplo, como E, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero Z; cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como cis, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero trans.

5 Los compuestos de Fórmula (I) co-existen en un equilibrio dinámico con los tautómeros de Fórmula (I-a).



10 Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Otras sales pueden ser útiles, sin embargo, en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácidos que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalino-térreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

20 Ácidos representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, los siguientes: ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido beta-oxo-glutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometilsulfónico, y ácido undecilénico. Bases representativas que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, las siguientes: amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, dimetiletanolamina, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

40 Los nombres de los compuestos de la presente invención se generaron de acuerdo con las normas de nomenclatura convenidas por el Chemical Abstracts Service (CAS) usando el software de Advanced Chemical Development, Inc. (ACD/producto de marca versión 10.01; Compilación 15494, 1 de diciembre de 2006) o de acuerdo con las normas de nomenclatura convenidas por la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) usando el software de Advanced Chemical Development, Inc. (ACD/producto de marca versión 10.01.0.14105, octubre de 2006). En caso de formas tautoméricas, se generó el nombre de la forma tautomérica representada de la estructura. La otra forma tautomérica no representada también se incluye dentro del alcance de la presente invención.

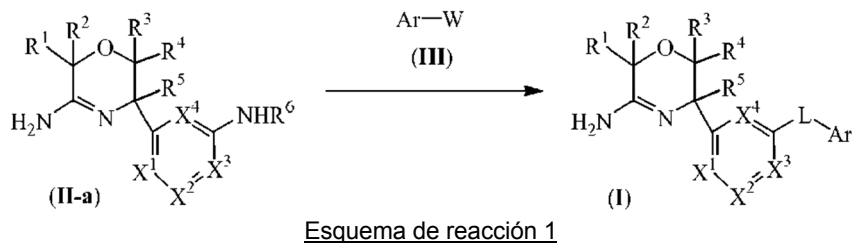
## Preparación de los compuestos

### Procedimiento experimental 1

50 Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I), pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) de acuerdo con el esquema de reacción (1), una reacción que se realiza en un disolvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, isopropanol o 1,4-dioxano, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o HCl, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 100 °C, por ejemplo, durante 16 horas. Esta conversión también puede realizarse en presencia de un catalizador de Pd-complejo tal como, por ejemplo, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) [CAS 51364-51-3] en un disolvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, etanol o mezclas de disolventes inertes, en presencia de una base adecuada tal como, por

ejemplo,  $K_3PO_4$ ,  $Na_2CO_3$  o  $Cs_2CO_3$  acuoso y un ligando adecuado tal como, por ejemplo, 1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno [CAS 12150-46-8], en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 160 °C bajo radiación microondas hasta completarse la reacción, por ejemplo, 1 hora. En el esquema de reacción (1), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y W es halo.

5



### Procedimiento experimental 2

10

Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-b) donde  $R^3$  es difluorometilo y  $R^4$  es un hidrógeno, pueden prepararse por hidrogenación catalítica de un compuesto intermedio de Fórmula (I-a) de acuerdo con el esquema de reacción (2). Dicha conversión puede realizarse por tratamiento del compuesto intermedio de Fórmula (I-a) con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbono, un veneno adecuado de catalizadores tal como, por ejemplo, tiofeno, en un disolvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, acetato de etilo. La mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno, a una temperatura adecuada, típicamente temperatura ambiente, a una presión adecuada tal como, por ejemplo, presión atmosférica, por ejemplo, durante 16 horas. En el esquema de reacción (2), todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

15

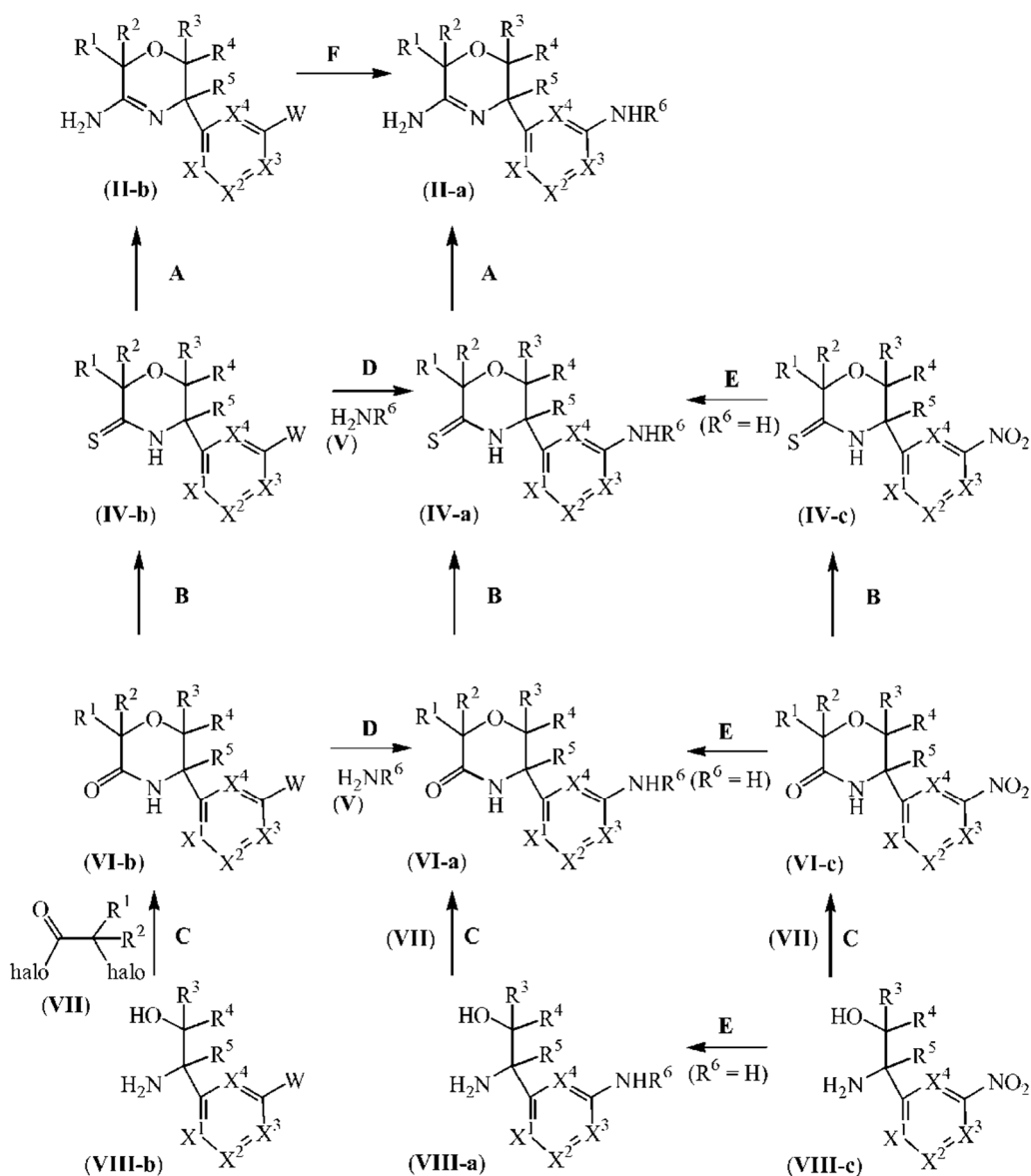


20

### Procedimiento experimental 3

25

Los compuestos intermedios de Fórmula (II-a) y (II-b) pueden prepararse, en líneas generales, siguiendo las etapas de reacción mostradas en el siguiente esquema de reacción (3).



Esquema de reacción 3

**A:** conversión de tioamida en amidina

5 **B:** conversión de amida en tioamida (tionación)

**C:** ciclación

**D:** acoplamiento de tipo Buchwald-Hartwig (cuando W es halo)

**E:** reducción de nitro en amino (cuando R<sup>6</sup> es H)

**F:** conversión de bromo en amina (cuando R<sup>6</sup> es H)

10

Los derivados amidina en el esquema anterior de reacción pueden prepararse convenientemente a partir de los correspondientes derivados tioamida siguiendo procedimientos conocidos en la técnica de conversión de tioamida en amidina (etapa de reacción A). Dicha conversión puede realizarse convenientemente por tratamiento de dichas tioamidas con una fuente de amoniaco tal como, por ejemplo, cloruro de amonio o amoniaco acuoso, en un disolvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, agua o metanol y similares, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 60 °C, por ejemplo, durante 6 horas.

15

20

Como alternativa, pueden prepararse compuestos intermedios de Fórmula (II-a) donde R<sup>6</sup> es hidrógeno en el esquema anterior de reacción (3) a partir de los correspondientes compuestos intermedios de Fórmula (II-b) mediante un procedimiento de acoplamiento del tipo catalizado con cobre (etapa de reacción F). Dicho acoplamiento puede realizarse por tratamiento de dichos compuestos intermedios de Fórmula (II-b) con azida sódica en un disolvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, DMSO, en presencia de una mezcla de bases adecuadas tales como, por ejemplo, dimetiletilendiamina y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y un catalizador de cobre tal como, CuI, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 110 °C, hasta completarse la

reacción, por ejemplo 1 hora.

Los derivados de tioamida en el esquema anterior de reacción (3) pueden prepararse a partir de derivados amida siguiendo procedimientos conocidos en la técnica de tionación (etapa de reacción B). Dicha conversión puede realizarse convenientemente por tratamiento de dichas amidas con un agente de tionación tal como, por ejemplo, pentasulfuro de fósforo o 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxi-fenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano [reactivo de Lawesson, CAS 19172-47-5], en un disolvente inerte a la reacción tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano y similares, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 50 °C, por ejemplo, durante 50 minutos.

Los derivados amida en el esquema anterior de reacción (3) pueden prepararse a partir de los derivados beta-aminoalcohol de Fórmula (VIII) y compuestos intermedios de Fórmula (VII) siguiendo procedimientos conocidos en la técnica de ciclación (etapa de reacción C). Dicha ciclación puede realizarse convenientemente por tratamiento de dichos beta-aminoalcoholes con un compuesto intermedio de Fórmula (VII) en presencia de una base, tal como *tert*-butóxido de potasio, o una mezcla de bases tal como *tert*-butóxido de potasio/*N,N*-diisopropiletilamina en un disolvente inerte a la reacción tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano y similares, a -80 °C a 100 °C, preferiblemente -15 °C a 25 °C durante 30 minutos a 100 horas, preferiblemente 1 hora a 24 horas.

Adicionalmente, pueden prepararse compuestos intermedios de Fórmula (IV-a) y (VI-a) en el esquema anterior de reacción (3) a partir de los correspondientes compuestos intermedios de Fórmula (IV-b) y (VI-b) siguiendo procedimientos conocidos en la técnica de acoplamiento tipo Buchwald-Hartwig (etapa de reacción D). Dicho acoplamiento puede realizarse por tratamiento de compuestos intermedios de Fórmula (IV-b) y (VI-b) con un compuesto intermedio de Fórmula (V) en un disolvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, etanol o mezclas de disolventes inertes tales como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano/agua/etanol, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso, un catalizador de Pd-complejo tal como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) [CAS 72287-26-4] o diacetato de *trans*-bis(diciclohexilamina)paladio [DAPCy, CAS 628339-96-8] en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 80 °C, por ejemplo, durante 20 horas o, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 130 °C, por ejemplo, durante 10 minutos bajo radiación microondas.

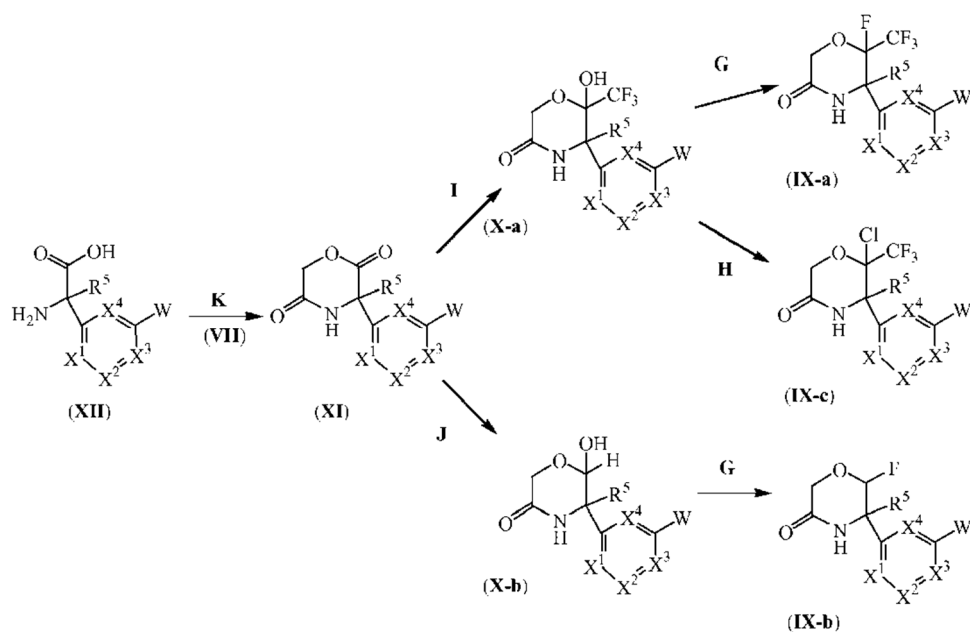
Adicionalmente, pueden prepararse compuestos intermedios de Fórmula (IV-a) y (VI-a) en el esquema anterior de reacción (3), donde R<sup>6</sup> = H, a partir de los correspondientes compuestos intermedios de Fórmula (IV-c) y (VI-c) siguiendo procedimientos conocidos en la técnica de reducción de nitro en amino (etapa de reacción E). Dicha reducción puede realizarse convenientemente siguiendo procedimientos conocidos en la técnica de hidrogenación catalítica. Por ejemplo, dicha reducción puede realizarse agitando los reactivos en atmósfera de hidrógeno y en presencia de un catalizador apropiado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón, platino sobre carbón, níquel Raney y catalizadores similares. Son disolventes adecuados, por ejemplo, agua, alcanoles, por ejemplo, metanol, etanol y similares, ésteres, por ejemplo, acetato de etilo y similares. Para potenciar la velocidad de dicha reacción de reducción, puede ser ventajoso elevar la temperatura y/o la presión de la mezcla de reacción. Puede evitarse la hidrogenación adicional indeseada de ciertos grupos funcionales en los reactivos y los productos de reacción mediante la adición de un veneno de catalizador tal como, por ejemplo, tiofeno y similares, a la mezcla de reacción.

Los compuestos intermedios de Fórmula (VII), (VIII-a), (VIII-b) y (VIII-c) pueden prepararse, en líneas generales, siguiendo procedimientos conocidos en la técnica de tipo Strecker descritos en la bibliografía, seguidos de transformaciones químicas convencionales del grupo ciano.

#### Procedimiento experimental 4

Los compuestos intermedios de Fórmula (IX-a), (IX-b) y (IX-c) pueden prepararse, en líneas generales, siguiendo las etapas de reacción mostradas en el siguiente esquema de reacción (4).





Esquema de reacción 4

**G:** fluoración

5 **H:** cloración

**I:** trifluorometilación

**J:** reducción

**K:** ciclación

10 Pueden prepararse compuestos intermedios de Fórmula (IX-a) y (IX-b) en el esquema anterior de reacción (4) a partir de un compuesto intermedio de Fórmula (X-a) y (X-b) siguiendo procedimientos conocidos en la técnica de fluoración (etapa de reacción G). Dicha conversión puede realizarse por tratamiento de los compuestos intermedios de Fórmula (X-a) y (X-b) en presencia de un agente de fluoración tal como, por ejemplo, trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) en un disolvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, diclorometano. La mezcla de reacción se agita a temperatura adecuada, por ejemplo 0 °C durante el tiempo necesario para conseguir que se completa la reacción, por ejemplo 20-40 minutos.

20 Puede prepararse el compuesto intermedio de Fórmula (IX-c) en el esquema anterior de reacción (4) a partir de compuestos intermedios de Fórmula (X-a) siguiendo procedimientos conocidos en la técnica de cloración (etapa de reacción H). Dicha conversión puede realizarse por tratamiento del compuesto intermedio de Fórmula (X-a) con un agente adecuado de cloración tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo, en presencia de una base tal como, por ejemplo, piridina en un disolvente inerte a la reacción tal como, por ejemplo, diclorometano. La mezcla de reacción se agita a temperatura adecuada, por ejemplo 0 °C durante el tiempo necesario para conseguir que se complete la reacción, por ejemplo, 30-60 minutos.

25 Pueden prepararse compuestos intermedios de Fórmula (X-a) del esquema anterior de reacción (4) a partir de compuestos intermedios de Fórmula (XI) siguiendo procedimientos conocidos en la técnica de trifluorometilación (etapa de reacción I). Dicha conversión puede realizarse por tratamiento del compuesto intermedio de Fórmula (XI) en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), con un agente de trifluorometilación tal como, por ejemplo, (trifluorometil)trimetilsilano, en un disolvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente durante el tiempo necesario para conseguir que se complete la reacción, por ejemplo, dos horas.

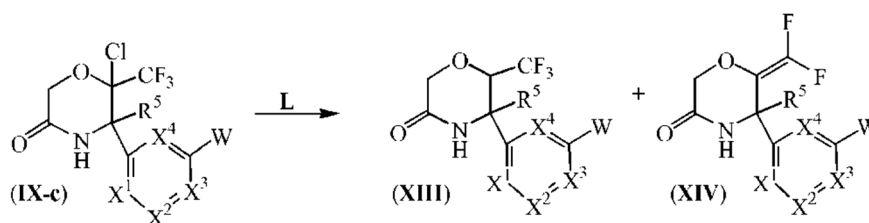
35 Pueden prepararse compuestos intermedios de Fórmula (X-b) en el esquema anterior de reacción (4) a partir de compuestos intermedios de Fórmula (XI) siguiendo procedimientos conocidos en la técnica de reducción (etapa de reacción J). Dicha conversión puede realizarse por tratamiento del compuesto intermedio de Fórmula (XI) con un agente reductor tal como, por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio, en un disolvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a temperatura adecuada, típicamente de -78 °C a temperatura ambiente durante el tiempo necesario para conseguir que se complete la reacción, por ejemplo, dos horas.

40 Pueden prepararse compuestos intermedios de Fórmula (XI) en el esquema anterior de reacción (4) a partir de compuestos intermedios de Fórmula (XII) siguiendo procedimientos conocidos en la técnica de ciclación en dos etapas (etapa de reacción K). Dicha conversión puede realizarse por, en primer lugar, tratamiento de los compuestos

intermedios de Fórmula (XII) con un compuesto intermedio de Fórmula (VII) tal como, por ejemplo, cloruro de cloroacetilo en presencia de una base tal como, por ejemplo, NaOH, en una mezcla adecuada de disolventes inertes tal como, por ejemplo, agua y 1,4-dioxano o agua y THF. El pH de la mezcla de reacción se ajusta a hasta un valor adecuado de pH, por ejemplo, 10-11, mediante la adición de una base adecuada tal como, por ejemplo, NaOH. La mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo, de 0 °C a 25 °C durante el tiempo necesario para conseguir que se complete la reacción, por ejemplo, 1-4 horas. El residuo en bruto obtenido puede ciclarse posteriormente para proporcionar el intermedio (XI) mediante la adición de una base adecuada tal como, por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *N,N*-diisopropiletilamina o NaHCO<sub>3</sub>, en un disolvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, acetonitrilo o DMF. La mezcla de reacción se agita en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 25 °C a 80 °C durante 2-24 horas o, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 140 °C durante 15-30 minutos bajo radiación microondas. Esta conversión también puede realizarse en ausencia de una base en un disolvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, acetonitrilo o DMF, a una temperatura adecuada, típicamente de 40 °C a 110 °C, durante un periodo de, por ejemplo, 24-48 horas.

### Procedimiento experimental 5

Los compuestos intermedios de Fórmula (XIII) y (XIV) pueden prepararse, en líneas generales, a partir de compuestos intermedios de Fórmula (IX-c) siguiendo procedimientos conocidos en la técnica de deshalogenación reductora (etapa de reacción L). Dicha conversión puede realizarse por tratamiento del intermedio de Fórmula (IX-c) con un reactivo adecuado de zinc tal como, por ejemplo, polvo de zinc o el par de zinc cobre en un disolvente adecuado tal como ácido acético, a una temperatura adecuada, típicamente de temperatura ambiente a 80 °C, durante el tiempo necesario para conseguir que se complete la reacción, por ejemplo, 1-16 horas. Esta conversión produce una mezcla de los compuestos intermedios de Fórmula (XIII) y (XIV) en diferente relación dependiendo de las condiciones de reacción y los reactivos.



Esquema de reacción 5

### Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en que la inhibición de la beta-secretasa es beneficiosa, tales como enfermedad de Alzheimer (AD), alteración cognitiva leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con apoplejía, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Cuando es posible administrar el ingrediente activo en solitario, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. El vehículo o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para los destinatarios de la misma.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o forma de sal de adición, como ingrediente activo, se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Estas composiciones farmacéuticas están, de forma deseable, en forma unitaria de dosificación adecuada, preferiblemente, para administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como mediante inhalación, un vaporizador nasal, colirio o mediante una crema, gel, champú o similares. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma oral de dosificación, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma oral monodosis más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo habitualmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden

prepararse soluciones inyectables, por ejemplo, en que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectable adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, que son aditivos que no causan ningún efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser de ayuda para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una aplicación tópica o como una pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma monodosis por facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma monodosis, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones en este documento, se refiere a unidades físicamente concretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico necesario. Ejemplos de dichas formas monodosis son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

La dosificación exacta y la frecuencia de administración depende del compuesto particular de fórmula (I) usado, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, peso, sexo, grado del trastorno y estado físico general del paciente particular, así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como saben bien los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá del 0,05 al 99 % en peso, preferiblemente del 0,1 al 70 % en peso, más preferiblemente del 0,1 al 50 % en peso del ingrediente activo y, del 1 al 99,95 % en peso, preferiblemente del 30 al 99,9 % en peso, más preferiblemente del 50 al 99,9 % en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.

Los presentes compuestos pueden usarse para administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como mediante inhalación, un vaporizador nasal, colirio o mediante una crema, gel, champú o similares. Los compuestos preferiblemente se administran por vía oral. La dosificación exacta y la frecuencia de administración depende del compuesto particular de acuerdo con fórmula (I) usado, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, peso, sexo, grado del trastorno y estado físico general del paciente particular, así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como saben bien los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

La cantidad de un compuesto de Fórmula (I) que puede combinarse con un material de vehículo para producir una forma monodosis variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero, y el modo particular de administración. Sin embargo, como guía general, monodosis adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden contener, por ejemplo, preferiblemente entre 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg del compuesto activo. Una monodosis preferida es entre 1 mg a aproximadamente 500 mg. Una monodosis más preferida es entre 1 mg a aproximadamente 300 mg. Una monodosis incluso más preferida es entre 1 mg a aproximadamente 100 mg. Dichas monodosis pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día, pero preferiblemente 1 o 2 veces al día, de modo que la dosificación total para un adulto de 70 kg esté en el intervalo de 0,001 a aproximadamente 15 mg por kg de peso del sujeto por administración. Una dosificación preferida es de 0,01 a aproximadamente 1,5 mg por kg de peso del sujeto por administración, y dicha terapia puede prolongarse durante varias semanas o meses y, en algunos casos, años. Se entenderá, sin embargo, que el nivel específico de dosis para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del individuo que se está tratando; el tiempo y vía de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que se hayan administrado previamente; y la gravedad de la enfermedad particular que está experimentando terapia, como saben bien los expertos en el área.

Una dosificación típica puede ser un comprimido de 1 mg a aproximadamente 100 mg o de 1 mg a aproximadamente 300 mg tomado una vez al día o múltiples veces al día, o una cápsula o comprimido de liberación en el tiempo tomado una vez al día y que contiene un contenido proporcionalmente mayor de ingrediente activo. El efecto de liberación en el tiempo puede obtenerse mediante materiales de cápsula que se disuelven a diferentes valores de pH, mediante cápsulas que se liberan lentamente por presión osmótica, o mediante cualquier otro medio de liberación controlada.

Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos, como será evidente para los expertos en la materia. Además, se aprecia que el clínico médico que está tratando conocerá el modo y el momento

de comenzar, interrumpir, ajustar, o terminar la terapia junto con la respuesta del paciente individual.

5 Para las composiciones, métodos y kits proporcionados anteriormente, un experto en la materia entenderá que los compuestos preferidos para su uso en cada uno serán aquellos compuestos que se han indicado como preferidos anteriormente. Compuestos aún más preferidos para las composiciones, métodos y kits son aquellos compuestos proporcionados en los siguientes Ejemplos no limitantes.

### Parte experimental

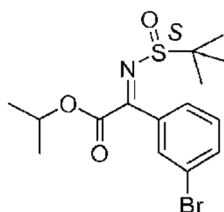
10 A partir de ahora en este documento, el término "p.f." significa punto de fusión, "ac." significa acuoso, "m. r." significa mezcla de reacción, "t.a." significa temperatura ambiente, "DIPEA" significa *N,N*-diisopropiletilamina, "DIPE" significa éter diisopropílico, "THF" significa tetrahidrofurano, "DMF" significa dimetilformamida, "DCM" significa diclorometano, "EtOH" significa etanol "EtOAc" significa acetato de etilo, "AcOH" significa ácido acético, "iPrOH" significa isopropanol, "iPrNH<sub>2</sub>" significa isopropilamina, "MeCN" significa acetonitrilo, "MeOH" significa metanol, "Pd(OAc)<sub>2</sub>"  
15 significa (II)diacetato de paladio, "rac." significa racémico, "sat." significa saturado, "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos, "SFC-MS" significa cromatografía de fluidos supercríticos/espectrometría de masas, "LC-MS" significa cromatografía líquida/espectrometría de masas, "GCMS" significa cromatografía de gases/espectrometría de masas, "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento, "RP" significa fase inversa, "UPLC" significa cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento, "R<sub>t</sub>" significa tiempo de retención (en minutos), "[M+H]<sup>+</sup>" significa la masa protonada de la base libre del compuesto, "DAST" significa trifluoruro de dietilaminoazufre, "DMTMM" significa cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, "HATU" significa hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, "Xantphos" significa (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-dii)bis[difenilfosfina], "TBAT" significa trifenildifluorosilicato de tetrabutilamonio, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "Et<sub>2</sub>O" significa éter dietílico, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "MeCN" significa acetonitrilo.

20 Para intermedios clave, así como algunos compuestos finales, la configuración absoluta de centro quirales (indicada como *R* y/o *S*) se establecieron mediante comparación con muestras de configuración conocida, o el uso de técnicas analíticas adecuadas para la determinación de la configuración absoluta, tal como VCD (dicroísmo circular vibracional) o cristalografía de rayos X. Cuando la configuración absoluta en un centro quiral es desconocida, se  
25 denomina arbitrariamente R\*.

#### A. Preparación de los intermedios

##### Ejemplo A1

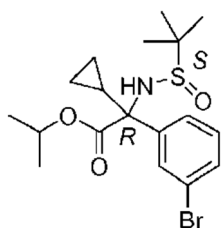
35 Preparación de **intermedio 1**.



40 Se añadió isopropóxido de titanio(IV) (202 ml, 658 mmol) a una mezcla agitada de 2-(3-bromo-fenil)-2-oxo-acetato de etilo [(CAS 62123-80-2), 80 g, 329 mmol] y (*S*)-2-metil-2-propanosulfonamida (47,9 g, 395 mmol) en *n*-heptano (740 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadió agua. La mezcla resultante se filtró sobre un cojín de tierra de diatomeas y se aclaró con *n*-heptano. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en  
45 columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: *n*-heptano/EtOAc 100/0 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 1** (91 g, rendimiento del 74 %).

##### Ejemplo A2

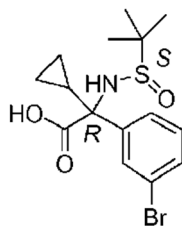
50 Preparación de **intermedio 2**.



Se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (1 M, 300 ml, 300 mmol) gota a gota a una solución agitada de **intermedio 1** (91 g, 243 mmol) en DCM (1500 ml) a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min, y después la reacción se interrumpió mediante la adición de una solución sat. ac. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , seguida de agua. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para producir **intermedio 2** (100 g, rendimiento del 99 %), que se usó tal cual en la siguiente etapa.

#### Ejemplo A3

#### 10 Preparación de **intermedio 3**.

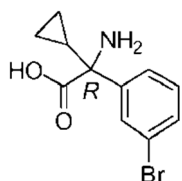


Se añadió una solución ac. 1 M de NaOH (750 ml, 750 mmol) a una solución de **intermedio 2** en bruto (100 g, 240 mmol) en MeOH (400 ml). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta t.a., y después se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se separó y se neutralizó mediante la adición de una solución ac. 1 M de HCl (750 ml), y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con DIPE/MeCN, y los sólidos resultantes se retiraron por filtración y se secaron al vacío para producir **intermedio 3** (37 g, rendimiento del 41 %).

$\alpha_D$ :  $+37,59\text{ }^{\circ}$  (589 nm, c 0,564 % p/v, MeOH,  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). La configuración absoluta se determinó por difracción de rayos X.

#### Ejemplo A4

#### 25 Preparación de **intermedio 4**.



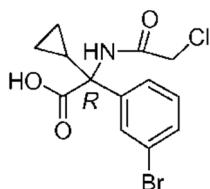
Sal de ácido clorhídrico

Se agitó **intermedio 3** (37 g, 99 mmol) en solución 4 M de HCl en dioxano (74 ml) y 1,4-dioxano (75 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. A la suspensión resultante, se le añadió DIPE, y el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para producir **intermedio 4** (28 g, rendimiento del 92 %).

$\alpha_D$ :  $-68,89\text{ }^{\circ}$  (589 nm, c 0,646 % p/v, MeOH,  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

#### Ejemplo A5

#### Preparación de **intermedio 5**.



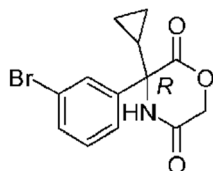
Se añadió una solución ac. 1 M de NaOH (182,6 ml, 182,6 mmol) a una solución de **intermedio 4** (28 g, 91,3 mmol), y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. A esta mezcla, se le añadió una solución de cloruro de cloroacetilo (21,8 ml, 274 mmol) en THF (280 ml) gota a gota a  $15\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante una hora, añadiendo simultáneamente una solución ac. al 25 % de NaOH para mantener el pH a aproximadamente 10-11. Después de completarse la reacción, se añadió solución conc. ac. de HCl cuidadosamente a la mezcla de reacción hasta pH 2. La mezcla se concentró parcialmente al vacío, y el precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con DIPE, y se secó al vacío para dar **intermedio**

**5** (26 g, rendimiento del 82 %).

$\alpha_D$ : -6,49 ° (589 nm, c 0,5855 % p/v, MeOH, 20 °C)

5 Ejemplo A6

Preparación de intermedio 6.

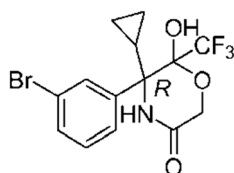


10 Se disolvieron **intermedio 5** (0,7 g, 2,02 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (0,34 g, 4,04 mmol) en DMF (17 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró parcialmente a presión reducida, se enfrió hasta t.a. y después se filtró sobre tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: n-heptano/EtOAc 100/0 a 50/50). Las fracciones  
15 deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 6** (0,54 g, rendimiento del 86 %).

$\alpha_D$ : -15,68 ° (589 nm, c 0,37 % p/v, MeOH, 20 °C)

20 Ejemplo A7

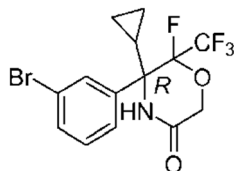
Preparación de intermedio 7.



25 A una solución de **intermedio 6** (4,2 g, 13,54 mmol) en THF (55 ml) se le añadió TBAT (0,73 g, 1,35 mmol). Después, se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (4,0 ml, 27 mmol) gota a gota, y la m.r. se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se inactivó con NaCl acuoso, se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: DCM/EtOAc 100/0 a 0/100). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para  
30 producir **intermedio 7** (3 g, rendimiento del 58 %) as una mezcla de isómeros cis y trans, que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Ejemplo A8

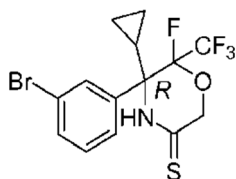
35 Preparación de intermedio 8.



40 Se disolvió **intermedio 7** (3 g, 7,9 mmol) en DCM (20 ml) y se añadió DAST (1,16 ml, 9,5 mmol) gota a gota a t.a. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 hora y después la m.r. se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM y una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: n-heptano/EtOAc 100/0 a 0/100). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 8** (2 g,  
45 rendimiento del 66 %) como una mezcla de isómeros cis y trans, que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Ejemplo A9

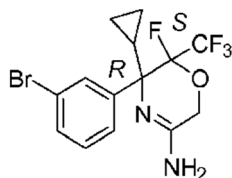
50 Preparación de intermedio 9.



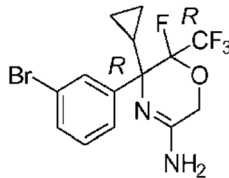
Se añadió  $P_2S_5$  (1,16 g, 5,23 mmol) a una solución de **intermedio 8** (2 g, 5,23 mmol) en THF (43 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. Después, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se retiró por filtración y el disolvente orgánico se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: n-heptano/DCM 80/100 a 0/100). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir **intermedio 9** (1,6 g, rendimiento del 77 %) como una mezcla de isómeros cis y trans.

#### 10 Ejemplo A10

Preparación de **intermedio 10** y **11**.



15 **intermedio 10**



**intermedio 11**

Se añadió **intermedio 9** (4,2 g, 10,55 mmol) a una mezcla de amoníaco 7 N en MeOH (16 ml) y una solución ac. de  $NH_4OH$  (40 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 1 hora bajo radiación microondas. Después, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró, y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: n-heptano/EtOAc 100/0 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 10** (2,44 g, rendimiento del 61 %) e **intermedio 11** (0,7 g, rendimiento del 17 %).

#### 25 Ejemplo A11

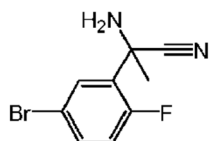
Preparación de **intermedio 12**.



Se combinó **intermedio 10** (2,44 g, 6,4 mmol) con  $NaN_3$  (1,04 g, 16 mmol),  $CuI$  (1,52 g, 8,0 mmol) y  $Na_2CO_3$  (1,357 g, 12,8 mmol) en DMSO (92 ml) y la reacción se desgasificó. Después de eso, se añadió *N,N'*-dimetiletilendiamina (1,2 ml, 11,2 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C hasta completarse la reacción, aproximadamente 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en DCM. Se añadió hidróxido de amonio (28 % en agua) y la capa orgánica se separó y se lavó tres veces con solución de hidróxido de amonio. Después, la capa orgánica se secó ( $Mg_2SO_4$ ), se filtró y se concentró al vacío para producir **intermedio 12** (2 g, rendimiento del 98 %).

#### 40 Ejemplo A12

Preparación de **intermedio 13**.



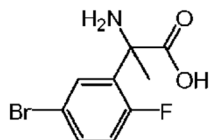
Se añadió cianuro de trimetilsililo (30,7 ml, 230 mmol) a una solución agitada de 5-bromo-2-fluoroacetofenona (25 g, 115 mmol) y  $NH_4Cl$  (18,5 g, 345 mmol) en  $NH_3/MeOH$  (150 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se recogió en EtOAc (80 ml). El sólido se filtró y el

filtrado se evaporó al vacío para producir **intermedio 13** (27,9 g, rendimiento cuant.) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### Ejemplo A13

5

#### Preparación de **intermedio 14**.



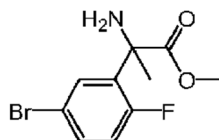
10 Se disolvió **intermedio 13** (27 g, 111 mmol) en HCl (37 % en H<sub>2</sub>O) (130 ml) y ácido acético (130 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se basificó con solución ac. de NaOH (25 %) a pH 7. La capa acuosa se concentró parcialmente al vacío. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y después Et<sub>2</sub>O y se secó al vacío para producir **intermedio 14** (18 g, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido blanco.

15

#### Ejemplo A14

#### Preparación de **intermedio 15**.

20



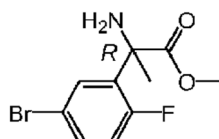
Una mezcla de **intermedio 14** (15 g, 57,2 mmol) en una solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10 % en metanol (330 ml) se calentó a reflujo durante 48 h. La m.r. se concentró al vacío. Se añadió agua y la solución se basificó a pH 8 con solución sat. ac. de NHCO<sub>3</sub>. La capa acuosa entonces se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para producir **intermedio 15** (15 g, rendimiento del 95 %).

25

#### Ejemplo A15

#### Preparación de **intermedio 16**.

30

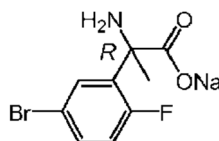


35 Se separó **intermedio 15** (10 g) en los correspondientes enantiómeros por SFC preparativa en (Chiralpak® Daicel AD 30 x 250 mm). Fase móvil (CO<sub>2</sub>, MeOH con iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %) para producir **intermedio 16** (4,2 g, rendimiento del 42 %).

$\alpha_D$ : -10,1 ° (365 nm, c 0,762 % p/v, MeOH, 20 °C).

#### Ejemplo A16

#### Preparación de **intermedio 17**.



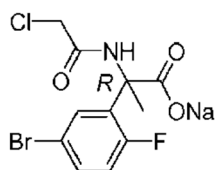
45

Se añadió THF (150 ml) a una solución de **intermedio 16** (40 g, 145 mmol) en NaOH (1 M en H<sub>2</sub>O, 360 ml). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío para producir **intermedio 17** (42 g) en forma de un sólido blanco, que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.

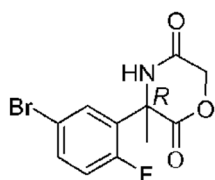
#### Ejemplo A17

50

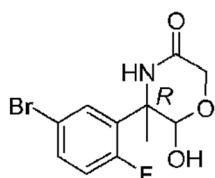


Preparación de intermedio 18.

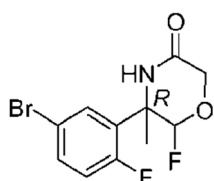
5 A una solución enfriada de **intermedio 17** (41,3 g, 145 mmol) en H<sub>2</sub>O (150 ml), se le añadió una solución de cloruro de cloroacetilo (24 ml, 304,5 mmol) en 1,4-dioxano (75 ml) gota a gota. Simultáneamente, se añadió NaOH (5 M en H<sub>2</sub>O, 29 ml) para ajustar el pH a 10-11. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Después, la capa acuosa se acidificó con HCl (6 M, en H<sub>2</sub>O) hasta pH 2. El sólido blanco precipitado se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó para producir **intermedio 18** (42 g, rendimiento del 86 %).

Ejemplo A18Preparación de intermedio 19.

15 Se disolvieron **intermedio 18** (42 g, 124 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (20,8 g, 248 mmol) en DMF (1000 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró parcialmente a presión reducida, se enfrió hasta t.a. y después se filtró sobre tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: MeOH/DCM 0/100 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 19** (36 g, rendimiento del 96 %).

Ejemplo A19Preparación de intermedio 20.

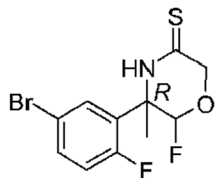
25 Una solución de **intermedio 19** (10 g, 21,5 mmol) en THF (105 ml) se enfrió hasta -78 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, se añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (43 ml, 43 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas dejando que se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante adición lenta de solución acuosa 1 N de HCl. La mezcla entonces se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se separaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío para producir **intermedio 20** (6,6 g, rendimiento cuant., mezcla de diaestereoisómeros 80/20) que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.

Ejemplo A20Preparación de intermedio 21.

40 Se disolvió **intermedio 20** (6,3 g, 20,7 mmol) en DCM (84 ml) y la reacción se enfrió hasta 0 °C. Después se añadió

DAST (3 ml, 24,9 mmol) gota a gota. Después de 20 min a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó con solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se suspendió en DIPE, se retiró por filtración y se secó al vacío a 60 °C para producir **intermedio 21** (4,2 g, rendimiento del 66 %, mezcla de diaestereoisómeros 80/20).

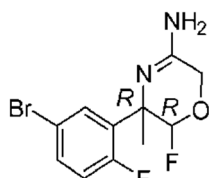
5

Ejemplo A21Preparación de intermedio 22.

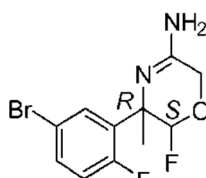
10

Se sintetizó **intermedio 22** siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A9. Partiendo de **intermedio 21** (4,2 g, 13,7 mmol) se obtuvo **intermedio 22** (3 g, rendimiento del 68 %, mezcla de diaestereoisómeros 60/40).

15

Ejemplo A22Preparación de intermedio 23 y 24.

20

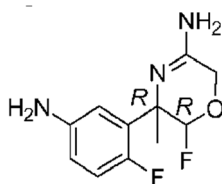
**intermedio 23****intermedio 24**

Se disolvió **intermedio 22** (6 g, 18,6 mmol) en amoníaco 7 N en MeOH (300 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. El disolvente se evaporó y se añadió amoníaco 7 N adicional en MeOH (300 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 18 horas adicionales. Después, el disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: solución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 a 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 23** (3,7 g, rendimiento del 65 %) e **intermedio 24** (0,6 g, rendimiento del 11 %).

25

Ejemplo A23

30

Preparación de intermedio 25.

35

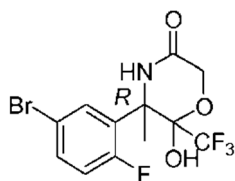
Se combinó **intermedio 23** (1,6 g, 5,24 mmol) con NaN<sub>3</sub> (0,85 g, 13 mmol), CuI (1,25 g, 6,5 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,1 g, 10,5 mmol) en DMSO (75 ml) y la reacción se desgasificó. Después de eso, se añadió *N,N'*-dimetiletilendiamina (1 ml, 9,1 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C hasta completarse la reacción, aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en DCM. Se añadió hidróxido de amonio (28 % en agua) y la capa orgánica se separó y se lavó tres veces con hidróxido de amonio. Después, la capa orgánica se secó (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: solución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 a 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 25** (0,3 g, rendimiento del 24 %).

40

Ejemplo A24

45

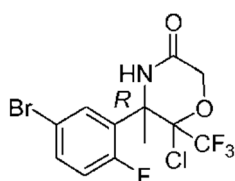
Preparación de intermedio 26.



5 A una solución de **intermedio 19** (11,6 g, 38,5 mmol) en THF (117 ml) se le añadió TBAT (2,08 g, 3,85 mmol). Después, se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (12,5 ml, 84,6 mmol) gota a gota, y la m.r. se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se inactivó con NaCl acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 26** (14 g, rendimiento del 98 %) como una mezcla de isómeros cis y trans, que se usó tal cual en la siguiente etapa.

10 Ejemplo A25

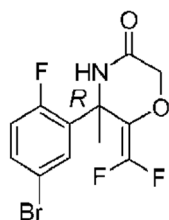
Preparación de intermedio 27.



15 Se disolvió **intermedio 26** (14 g, 37,6 mmol) en DCM (600 ml) y se enfrió hasta 0 °C y después se añadió cloruro de tionilo (11,2 ml, 150 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y después se añadió piridina (18,2 ml, 225,7 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se hidrolizó con una solución acuosa 1 N de HCl y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: solución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 a 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 27** (6 g, rendimiento del 41 %, mezcla de diaestereoisómeros).

25 Ejemplo A26

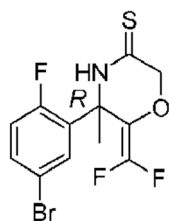
Preparación de intermedio 28.



30 Se agitaron **intermedio 27** (7 g, 17,9 mmol) y par de zinc cobre (8,55 g, 66,3 mmol) en ácido acético (420 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con DCM y se concentró al vacío. Se añadieron solución de hidróxido de amonio (28 % en agua) y DCM y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para producir **intermedio 28** (6 g, rendimiento del 99 %) en forma de un polvo blanco.

35 Ejemplo A27

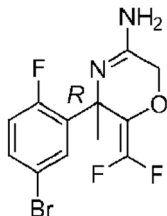
Preparación de intermedio 29.



40

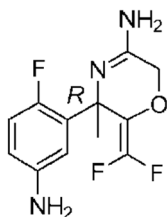
Se añadió  $P_2S_5$  (5,95 g, 26,8 mmol) a una solución de **intermedio 28** (6 g, 17,9 mmol) en THF (145 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 90 minutos. Después, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se retiró por filtración y el disolvente orgánico se evaporó al vacío para producir **intermedio 29** (5,9 g), que se usó tal cual en la siguiente etapa.

5

Ejemplo A28Preparación de intermedio 30.

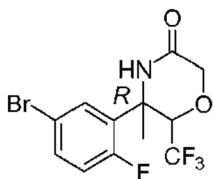
10

Se sintetizó **intermedio 30** siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A22. Partiendo de **intermedio 29** (5,9 g, 16,8 mmol) se obtuvo **intermedio 30** (4,04 g, rendimiento del 72 %).

15 Ejemplo A29Preparación de intermedio 31.

20

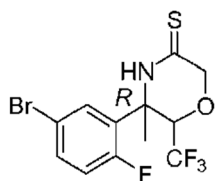
Se sintetizó **intermedio 31** siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A23. Partiendo de **intermedio 30** (3,6 g, 10,7 mmol) se obtuvo **intermedio 31** (1,52 g, rendimiento del 52 %).

25 Ejemplo A30Preparación de intermedio 32.

30 A una solución de **intermedio 27** (3 g, 7,68 mmol) en ácido acético (136 ml), se le añadió zinc (1,26 g, 19,2 mmol). La mezcla de reacción después se agitó a 80 °C durante 3 horas, después de eso la reacción se filtró en caliente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con solución de hidróxido de amonio. La fase orgánica se separó, se secó ( $MgSO_4$ ) y el disolvente se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: solución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 a 3/97). Las  
35 fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 32** (2,7 g, rendimiento del 99 %).

40 Ejemplo A31Preparación de intermedio 33.

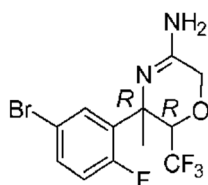
40



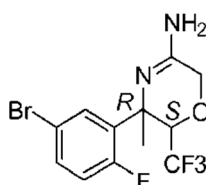
Se añadió reactivo de Lawesson (6,82 g, 16,85 mmol) a una solución de **intermedio 32** (6 g, 16,85 mmol) disuelto en THF (68 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. Después, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se retiró por filtración y el disolvente orgánico se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: heptanos/DCM 100/0 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir **intermedio 33** (6 g, rendimiento del 96 %) en forma de un aceite amarillento.

#### 10 Ejemplo A32

##### Preparación de intermedio 34 e intermedio 35.



15 **intermedio 34**

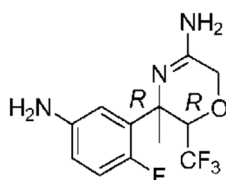


15 **intermedio 35**

Se disolvió **intermedio 33** (6 g, 16,1 mmol) en amoníaco 7 N en MeOH (97 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 horas. Después, el disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: solución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 a 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 34** (3,4 g, rendimiento del 59 %) e **intermedio 35** (0,75 g, rendimiento del 13 %).

#### 25 Ejemplo A33

##### Preparación de intermedio 36.



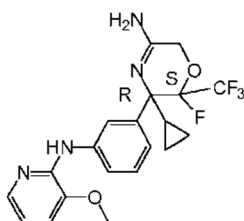
Se combinó **intermedio 34** (3,4 g, 9,6 mmol) con  $\text{NaN}_3$  (1,56 g, 24 mmol), CuI (2,28 g, 12 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,03 g, 19,1 mmol) en DMSO (137 ml) y la reacción se desgasificó. Después de eso, se añadió *N,N'*-dimetiletilendiamina (1,8 ml, 16,8 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C hasta completarse la reacción, aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se retiró por filtración y la torta de filtro se lavó con EtOAc. Se añadieron agua y EtOAc al filtrado y la mezcla se acidificó mediante la adición de HCl (1 M en  $\text{H}_2\text{O}$ ). La capa orgánica entonces se separó y la capa acuosa se lavó con EtOAc. Después, la capa acuosa se basificó con una solución ac. de amoníaco y se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 36** (2,5 g, rendimiento del 90 %).

$\alpha_D$ : -94,91 ° (0589 nm, c 0,393 % p/v, MeOH, 20 °C)

#### 40 B. Preparación de los compuestos finales

##### Ejemplo B1

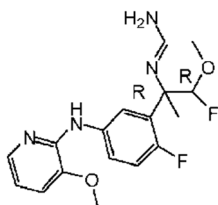
45 Preparación de compuesto 1: (5R,6S)-5-ciclopropil-6-fluoro-5-{3-[(3-metoxipiridin-2-il)amino]fenil}-6-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-amina



Se disolvió **intermedio 12** (0,07 g, 0,221 mmol) en isopropanol (5 ml) y se añadieron 2-bromo-3-metoxipiridina (0,083 g, 0,441 mmol) y ácido sulfúrico (0,108 g, 1,1 mmol). La mezcla se agitó durante 40 horas a 80 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadieron DCM y solución sat. ac. de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: solución 7 M de amoniaco en metanol/DCM 0/100 a 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío. El residuo entonces se disolvió en DIPE y se convirtió en la sal HCl mediante la adición de HCl en isopropanol. El sólido resultante se filtró y se secó al vacío para producir **compuesto 1** (0,025 g, rendimiento del 25 %) en forma de sal clorhídrica.

#### Ejemplo B2

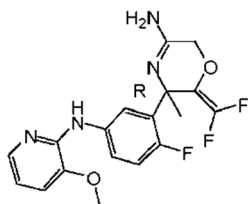
15 Preparación de **compuesto 2**: (5R,6R)-6-fluoro-5-(2-fluoro-5-[(3-metoxipiridin-2-il)amino]fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-amina



20 Se disolvió **intermedio 25** (0,3 g, 1,24 mmol) en isopropanol (15 ml) y se añadieron 2-bromo-3-metoxipiridina (0,467 g, 2,49 mmol) y ácido sulfúrico (0,61 g, 6,22 mmol). La mezcla se agitó durante 40 horas a 80 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadieron DCM y solución sat. ac. de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en (RP Vydac Denali® C18 - 10 μm, 200 g, 5 cm). Fase móvil (solución al 0,25 % de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua, CH<sub>3</sub>CN) para producir **compuesto 2** (0,044 g, rendimiento del 10 %).

#### Ejemplo B3

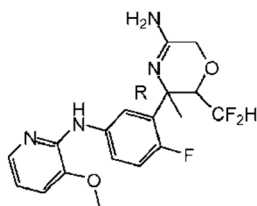
30 Preparación de **compuesto 3**: (5R)-6-(difluorometilideno)-5-(2-fluoro-5-[(3-metoxi-piridin-2-il)amino]fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-amina



35 Se disolvió **intermedio 31** (0,35 g, 1,29 mmol) en isopropanol (15 ml) y se añadieron 2-bromo-3-metoxipiridina (0,485 g, 2,58 mmol) y ácido sulfúrico (0,34 ml, 6,45 mmol). La mezcla se agitó durante 72 horas a 80 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadieron DCM y solución sat. ac. de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: solución 7 M de amoniaco en metanol/DCM 0/100 a 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en DIPE/heptanos, se filtró y se secó a alto vacío para producir **compuesto 3** (0,279 g, rendimiento del 57 %) en forma de un polvo blanco.

#### Ejemplo B4

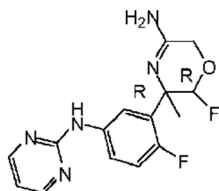
45 Preparación de **compuesto 4**: (5R,6R\*)-6-(difluorometil)-5-12-fluoro-5-[(3-metoxi-piridin-2-il)amino]fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-amina



5 Se disolvió **compuesto 3** (0,228 g, 0,603 mmol) en EtOAc (4 ml) y se añadieron paladio sobre carbono (10 %) (0,064 g, 0,06 mmol) y tiofeno (solución al 0,4% en THF, 0,8 ml, 0,041 mmol). La mezcla se hidrogenó a t.a. y presión atmosférica durante 16 horas. El catalizador se retiró por filtración y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: solución 7 M de amoniaco en metanol/DCM 0/100 a 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en DIPE/heptanos, se filtró y se secó a alto vacío para producir **compuesto 4** (0,074 g, rendimiento del 32 %).

#### Ejemplo B5

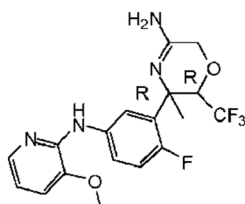
15 Preparación de **compuesto 5**: (5*R*,6*R*)-6-fluoro-5-[2-fluoro-5-(pirimidin-2-ilamino)fenil]-5-metil-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina



20 Se disolvió **intermedio 25** (0,048 g, 0,199 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y se añadieron 2-bromopirimidina (0,032 g, 0,199 mmol) y solución 4 M de HCl en dioxano (0,1 ml, 0,4 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a 100 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadieron DCM y solución sat. ac. de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: solución 7 M de amoniaco en metanol/DCM 0/100 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **compuesto 5** (0,013 g, rendimiento del 20 %).

#### Ejemplo B6

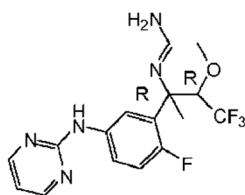
30 Preparación de **compuesto 6**: (5*R*,6*R*)-5-[2-fluoro-5-[(3-metoxipiridin-2-il)amino]fenil]-5-metil-6-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina



35 Se disolvió **intermedio 36** (0,1 g, 0,343 mmol) en isopropanol (4 ml) y se añadieron 2-bromo-3-metoxipiridina (0,129 g, 0,687 mmol) y ácido sulfúrico (0,09 ml, 1,72 mmol). La mezcla se agitó durante 40 horas a 80 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadieron DCM y solución sat. ac. de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: solución 7 M de amoniaco en metanol/DCM 0/100 a 5/95) para producir **compuesto 6** (0,013 g, rendimiento del 20 %).

#### Ejemplo B7

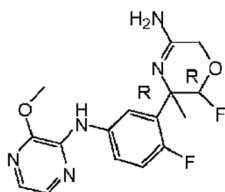
45 Preparación de **compuesto 7**: (5*R*,6*R*)-5-[2-fluoro-5-(pirimidin-2-ilamino)fenil]-5-metil-6-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina



Se disolvió **intermedio 36** (0,1 g, 0,343 mmol) en 1,4-dioxano (3,4 ml) y se añadieron 2-bromopirimidina (0,055 g, 0,343 mmol) y solución 4 M de HCl en dioxano (0,17 ml, 0,69 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a 100 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadieron DCM y solución sat. ac. de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: solución 7 M de amoniaco en metanol/DCM 0/100 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron. Este producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en (Chiralpal Diacel AS 20 x 250 mm). Fase móvil (CO<sub>2</sub>, MeOH con iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %) para producir **compuesto 7** (0,036 g, rendimiento del 28 %).

#### Ejemplo B8

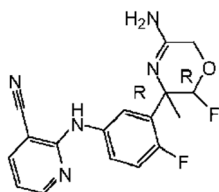
Preparación de **compuesto 8**: (5*R*,6*R*)-6-fluoro-5-{2-fluoro-5-[(3-metoxipirazin-2-il)amino]fenil}-5-metil-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina



Se disolvió **intermedio 25** (0,15 g, 0,622 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml). Se añadieron 2-yodo-3-metoxipirazina (0,12 g, 0,508 mmol), carbonato de cesio (0,405 g, 1,244 mmol, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,052 g, 0,093 mmol) y tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (0,028 g, 0,031 mmol). El tubo de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 160 °C durante 1 hora bajo radiación microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró sobre dicalite. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: solución 7 M de amoniaco en metanol/DCM 0/100 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron. Este producto en bruto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa en (Chiralpal Diacel AS 20 x 250 mm). Fase móvil (CO<sub>2</sub>, MeOH con iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %) para producir **compuesto 8** (0,010 g, rendimiento del 5 %).

#### Ejemplo B9

Preparación de **compuesto 9**:

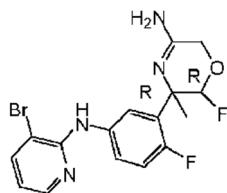


Se disolvieron **intermedio 25** (0,30 g, 1,244 mmol) y 2-bromonicotinonitrilo (455 mg, 2,487 mmol) en 1,4-dioxano (12,5 ml), después se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (0,933 ml, 3,731 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 120 °C. Después se añadió una solución sat. ac. de NaHCO<sub>3</sub>, seguida de DCM. Las fases se separaron y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: solución 7 M de amoniaco en metanol/DCM 0/100 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se purificaron adicionalmente por SFC preparativa en (Chiralcel Diacel DE 20 x 250 mm). Fase móvil (CO<sub>2</sub>, iPrOH con iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %), para producir **compuesto 9** (0,006 g, 1 %).

#### Ejemplo B10

Preparación de **compuesto 10**:

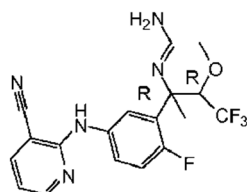




Se disolvió **intermedio 25** (0,482 g, 2 mmol) en iPrOH (24 ml), después se añadieron 2,3-dibromopiridina (0,948 g, 4 mmol) y ácido sulfúrico (0,533 ml, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 días a 80 °C. La reacción se dejó enfriar, después se añadieron DCM y una solución sat. ac. de NaHCO<sub>3</sub>. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: solución 7 M de amoniaco en metanol/DCM 0/100 a 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se purificaron adicionalmente por SFC preparativa (Chiralpak Daicel AS 20 microhm 500 g). Fase móvil (CO<sub>2</sub>, iPrOH con iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %), para producir **compuesto 10** (0,135 g, 17 %).

#### Ejemplo B11

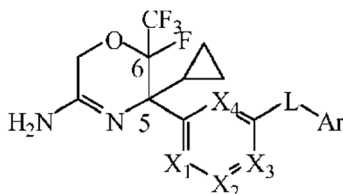
#### Preparación de **compuesto 11**:



Se disolvió **intermedio 36** (0,358 g, 1,229 mmol) en 1,4-dioxano (14,7 ml). Se añadieron 2-bromo-3-cianopiridina (0,191 g, 1,045 mmol), carbonato de cesio (0,800 g, 2,458 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,104 g, 0,184 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de argón durante unos pocos minutos. Después se añadió tris(dibencilideno-acetona)dipaladio(0) (0,056 g, 0,062 mmol). El tubo de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 160 °C durante 1 hora bajo radiación microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró sobre dicálcite. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: solución 7 M de amoniaco en metanol/DCM 0/100 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron. Este producto en bruto se purificó adicionalmente por SFC preparativa en (Chiralpal Diacel AS 20 x 250 mm). Fase móvil (CO<sub>2</sub>, MeOH con iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %) para producir **compuesto 11** (0,052 g, rendimiento 11 %).

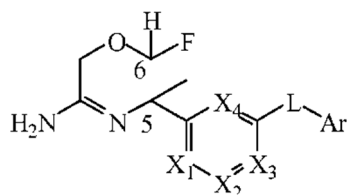
Los compuestos 1 a 11 en las tablas 1-5 enumeran los compuestos que se prepararon por analogía a uno de los Ejemplos anteriores. En caso de que no se índice forma salina, el compuesto se obtuvo como una base libre. "N.º Ej." se refiere al número de Ejemplo de acuerdo con el protocolo con que se sintetizó el compuesto. "N.º Co." significa número de compuesto.

**Tabla 1:**



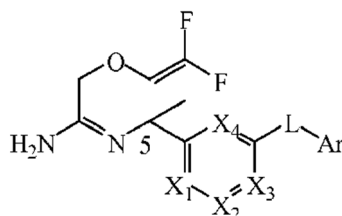
N.º Co.	N.º Ej.	X <sub>1</sub> , X <sub>2</sub> , X <sub>3</sub> , X <sub>4</sub>	---L-Ar	estereoquímica
1	B1	X <sub>1</sub> =X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (S) Diastereoisómero individual Enantiómero puro

**Tabla 2:**



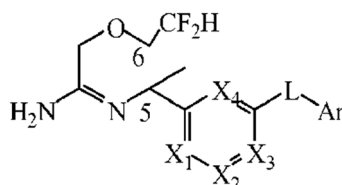
N.º Co.	N.º Ej.	X <sub>1</sub> , X <sub>2</sub> , X <sub>3</sub> , X <sub>4</sub>	---L-Ar	estereoquímica
2	B2	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diastereoisómero individual Enantiómero puro
5	B5	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diastereoisómero individual Enantiómero puro
9	B9	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diastereoisómero individual Enantiómero puro
10	B10	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diastereoisómero individual Enantiómero puro

Tabla 3:



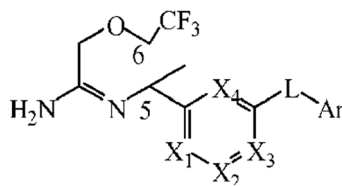
N.º Co.	N.º Ej.	X <sub>1</sub> , X <sub>2</sub> , X <sub>3</sub> , X <sub>4</sub>	---L-Ar	estereoquímica
3	B3	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R) Enantiómero puro

Tabla 4:



N.º Co.	N.º Ej.	X <sub>1</sub> , X <sub>2</sub> , X <sub>3</sub> , X <sub>4</sub>	---L-Ar	estereoquímica
4	B4	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R*) Diastereoisómero individual Enantiómero puro

Tabla 5:



N.º Co.	N.º Ej.	X <sub>1</sub> , X <sub>2</sub> , X <sub>3</sub> , X <sub>4</sub>	---L-Ar	estereoquímica
6	B6	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> = X <sub>3</sub> = X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diastereoisómero individual Enantiómero puro
7	B7	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diastereoisómero individual Enantiómero puro
11	B11	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diastereoisómero individual Enantiómero puro

## C. Parte analítica

## 5 LCMS

Para la caracterización (LC)MS de los compuestos de la presente invención, se usaron los siguientes métodos.

*Procedimiento general:*

10 La medición LC se realizó usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (ajustado a 55 °C), un detector de serie de diodo (DAD) y una columna especificada en los siguientes métodos respectivos. El flujo procedente de la columna se dividió en un espectrómetro MS. El detecto MS se configuró con una fuente de ionización por electronebulización. Los espectros  
15 de masas se adquirieron por exploración de 100 a 1000 en 0,18 segundos usando un tiempo de residencia de 0,02 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3,5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

20 *Método 1:*

Se realizó UPLC (cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento) en fase inversa en una columna C18 de etilsiloxano/sílice híbrida (BEH) unida (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron  
25 dos fases móviles (fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en H<sub>2</sub>O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de 95 % de A y 5 % de B a 5 % de A y 95 % de B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl.

El voltaje de cono fue 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

30 *Método 2:*

Se realizó UPLC (cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento) en fase inversa en una columna C18 de etilsiloxano/sílice híbrida (BEH) unida (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron  
35 dos fases móviles (acetato de amonio 10 mM en H<sub>2</sub>O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de 95 % de A y 5 % de B a 5 % de A y 95 % de B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl.

El voltaje de cono fue 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

40 *Método 3:*

Se realizó UPLC (cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento) en fase inversa en una columna C18 de etilsiloxano/sílice híbrida (BEH) unida (1,7  $\mu\text{m}$ , 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (acetato de amonio 10 mM en H<sub>2</sub>O/acetoneitrilo 95/5; fase móvil B: acetoneitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de 95 % de A y 5 % de B a 5 % de A y 95 % de B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5  $\mu\text{l}$ .

El voltaje de cono fue 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

#### 10 Puntos de fusión

Los valores son valores máximos o intervalos de fusión, y se obtiene con incertidumbres experimentales que están habitualmente asociadas con este método analítico.

#### 15 DSC823e (indicado por DSC en la Tabla 6)

Para varios compuestos, los puntos de fusión se determinaron con un DSC823e (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 30 °C/minuto. La temperatura máxima fue 400 °C.

20 **Tabla 6: Datos analíticos** - R<sub>t</sub> significa tiempo de retención (en minutos), [M+H]<sup>+</sup> significa la masa protonada del compuesto, método se refiere al método usado para (LC)MS.

N.º Co.	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método	Punto de fusión
1	1,10	425	2	n.d.
2	0,81	349	2	n.d.
3	0,90	379	2	b.r.
4	0,78	381	2	136,93°C
5	0,67	320	1	n.d.
6	0,94	399	2	n.d.
7	0,8	370	2	n.d.
8	0,82	350	3	n.d.
9	0,81	344	1	n.d.
10	0,90	398	2	n.d.
11	0,87	394	3	n.d.

n.d. significa no determinado, a. significa intervalo ancho

#### 25 Rotaciones ópticas

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer 341 con una lámpara de sodio y se presentaron del siguiente modo:  $[\alpha]_D^{25}$  (c g/100 ml, disolvente).

**Tabla 7: Datos analíticos - Valores de rotación óptica para compuestos enantioméricamente puros**

N.º Co.	$\alpha_D^{25}$ (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (° C)
3	-163,16	589	0,456	DMF	20
4	+196,03	365	0,1765	DMF	20
6	+9,12	365	0,57	DMF	20

#### 30 RMN

Para varios compuestos, se registraron los espectros de RMN de <sup>1</sup>H en un espectrómetro Bruker DPX-360, en un Bruker DPX-400 o en un Bruker Avance 600 con secuencias normales de impulso, funcionando a 360 MHz, 400 MHz y 600 MHz respectivamente, usando CLOROFORMO-*d* (cloroformo deuterado, CDCl<sub>3</sub>) o DMSO-*d*<sub>6</sub> (DMSO deuterado, dimetil-*d*<sub>6</sub> sulfóxido) como disolventes. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se presentan en partes por millón (ppm) respecto a tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

**Tabla 8:**

N.º Co.	Resultado de RMN
4	<sup>1</sup> H RMN (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1,52 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 3,90 - 4,04 (m, 1 H) 4,06 - 4,21 (m, 2 H) 5,43 - 5,75 (m, 1 H) 5,77 (br. s., 2 H) 6,73 (dd, <i>J</i> =7,7, 5,1 Hz, 1 H) 6,99 (dd, <i>J</i> =11,7, 8,8 Hz, 1 H) 7,19 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1 H) 7,71 (d, <i>J</i> =4,0 Hz, 1 H) 7,85 (ddd, <i>J</i> =8,2, 3,7, 3,5 Hz, 1 H) 7,91 (dd, <i>J</i> =7,0, 2,6 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1H)
5	<sup>1</sup> H RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> - <i>d</i> ) $\delta$ 1,62 (t, <i>J</i> =1,8 Hz, 3 H) 3,24-3,85 (m, 2 H) 3,95 - 4,28 (m, 2 H) 5,93 - 6,14 (m, 1 H) 6,68 (t, <i>J</i> =4,76 Hz, 1 H) 7,02 (dd, <i>J</i> =11,53, 8,96 Hz, 1 H) 7,32 (dd, <i>J</i> =6,95, 2,93 Hz, 1 H) 7,63 - 7,74 (m, 2 H) 8,37 (d, <i>J</i> =4,76 Hz, 2 H)
6	<sup>1</sup> H RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> - <i>d</i> ) $\delta$ 1,67 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 4,22 (s, 2 H) 4,65 (c, <i>J</i> =8,40 Hz, 1 H) 6,68 (dd, <i>J</i> =8,05, 5,12 Hz, 1 H) 6,91 - 7,04 (m, 2 H) 7,08 (s, 1 H) 7,65 (dd, <i>J</i> =6,59, 2,93 Hz, 1 H) 7,80 (dd, <i>J</i> =5,12, 1,10

	Hz, 1 H) 8,07 - 8,17 (m, 1 H)
7	<sup>1</sup> H RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> -d): δ 1,68 (s, 3 H) 4,22 (s, 4 H) 4,63 (c, J=8,05 Hz, 1 H) 6,70 (t, J=4,76 Hz, 1 H) 7,01 (dd, J=11,34, 8,78 Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,70 (dd, J=6,59, 2,93 Hz, 1 H) 7,89 (dt, J=8,78, 3,66 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=4,76 Hz, 2 H)
8	<sup>1</sup> H RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> -d): δ 1,65 (t, J=1,83 Hz, 3 H) 3,97-4,30 (m, 5 H) 5,95 - 6,17 (m, 1 H) 6,95 - 7,10 (m, 2 H) 7,39 (dd, J=6,95, 2,93 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=2,93 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=3,29 Hz, 1 H) 7,86 (ddd, J=8,78, 4,03, 2,93 Hz, 1 H)
9	<sup>1</sup> H RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> -d): d 1,21 (d, J=6,22 Hz, 3 H) 3,98-4,30 (m, 2 H) 5,91 - 6,15 (m, 1 H) 6,78 (dd, J=7,68, 4,76 Hz, 1 H) 6,95 - 7,11 (m, 2 H) 7,31 (dd, J=6,77, 2,74 Hz, 1 H) 7,64-7,72 (m, 1 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 8,33 (dd, J=5,12, 1,83 Hz, 1 H)
10	<sup>1</sup> H RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> -d): d 1,66 (t, J=1,65 Hz, 3 H) 3,97-4,30 (m, 2 H) 5,94 - 6,16 (m, 1 H) 6,62 (dd, J=7,68, 4,76 Hz, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 7,04 (dd, J=11,34, 8,78 Hz, 1 H) 7,32 (dd, J=6,95, 2,93 Hz, 1 H) 7,65 - 7,78 (m, 2 H) 8,10 (dd, J=4,76, 1,46 Hz, 1 H)
11	<sup>1</sup> H RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> -d): d ppm 1,67 (s, 3 H) 4,14 - 4,34 (m, 4 H) 4,65 (d, J=8,42 Hz, 1 H) 6,78 (dd, J=7,50, 4,94 Hz, 1 H) 6,98 - 7,08 (m, 2 H) 7,71 (dd, J=6,59, 2,93 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=7,68, 1,83 Hz, 1 H) 7,94 (ddd, J=8,78, 4,03, 2,93 Hz, 1 H) 8,37 (dd, J=5,12, 1,83 Hz, 1 H)

#### D. Ejemplos farmacológicos

5 Los compuestos proporcionados en la presente invención son inhibidores de la enzima 1 de escisión de APP en sitio beta (BACE1). Se cree que la inhibición de BACE1, una proteasa aspártica, es relevante para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (AD). Se cree que la producción y acumulación de péptidos beta-amiloides (Abeta) a partir de la proteína precursora de beta-amiloides (APP) desempeña un papel clave en la aparición y progresión de AD. Abeta se produce a partir de la proteína precursora amiloide (APP) por escisión secuencial en los extremos N- y C-terminales del dominio Abeta por la beta-secretasa y gamma-secretasa, respectivamente.

10 Se espera que los compuestos de Fórmula (I) tengan su efecto sustancialmente en BACE1 en virtud de su capacidad de inhibir la actividad enzimática. El comportamiento de dichos inhibidores ensayado usando un ensayo bioquímico basado en transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) y un ensayo celular  $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 descritos a continuación y que son adecuados para la identificación de dichos compuestos, y más particularmente los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), se muestran en la Tabla 9 y Tabla 10.

#### Ensayo bioquímico basado en FRET

20 Este ensayo es un ensayo basado en ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET). El sustrato para este ensayo es un APP derivado del péptido de 13 aminoácidos que contiene la mutación "Sueca" Lys-Met/Asn-Leu del sitio de escisión de beta-secretasa de la proteína precursora amiloide (APP). Este sustrato también contiene dos fluoróforos: ácido (7-metoxicumarin-4-il)acético (Mca) es un donante fluorescente con longitud de onda de excitación a 320 nm y emisión a 405 nm y 2,4-dinitrofenilo (Dnp) es un aceptor desactivador patentado. Se ha seleccionado la distancia entre esos dos grupos de modo que, tras excitación con luz, la energía de fluorescencia del donante se inactive significativamente por el aceptor, a través de transferencia de energía de resonancia. Tras la escisión por BACE1, el fluoróforo Mca se separa del grupo inactivador Dnp, restaurando la producción completa de fluorescencia del donante. El aumento en la fluorescencia está linealmente relacionado con la tasa de proteólisis.

30 En resumen, en un formato de 384 pocillos se incubó proteína BACE1 recombinante en una concentración final de 1  $\mu$ g/ml durante 120 minutos a temperatura ambiente con sustrato 10  $\mu$ m en tampón de incubación (tampón citrato 40 mM pH 5,0, PEG al 0,04 %, DMSO al 4 %) en ausencia o presencia de compuesto. A continuación, se mide directamente la cantidad de proteólisis por medición de la fluorescencia a T = 0 y T = 120 (excitación a 320 nm y emisión a 405 nm). Los resultados se expresan en RFU (unidades relativas de fluorescencia), como la diferencia entre T120 y T0.

35 Se ajusta una curva de mejor ajuste por un método de suma mínima de cuadrados al gráfico de %Controlmin frente a la concentración de compuesto. A partir de esto puede obtenerse un valor de CI<sub>50</sub> (concentración inhibidora que causa un 50 % de inhibición de la actividad).

40 LC = Mediana de los valores de control bajo  
= Control bajo: Reacción sin enzima  
HC = Mediana de los valores de control alto  
= Control alto: Reacción con enzima  
%Efecto = 100-[(muestra-LC)/(HC-LC)\*100]  
45 %Control = (muestra/HC)\*100  
%Controlmin = (muestra-LC)/(HC-LC)\*100

Los siguientes compuestos ejemplificados se ensayaron esencialmente como se ha descrito anteriormente y mostraron la siguiente actividad:

**Tabla 9:**

N.º Co.	Ensayo bioquímico basado en FRET pCI <sub>50</sub>	N.º Co.	Ensayo bioquímico basado en FRET pCI <sub>50</sub>
1	7,58	7	5,43
2	6,79	8	6,51
3	6,12	9	6,65
4	7,23	10	n.t.
5	5,71	11	n.t.
6	6,86		

*Ensayo celular αLisa en células SKNBE2*

5 En dos ensayos αLisa se cuantificaron los niveles de Abeta total y Abeta 1-42 producidos y secretados en el medio de células de neuroblastoma humano SKNBE2. El ensayo se basa en el neuroblastoma humano SKNBE2 que expresa la proteína precursora amiloide de tipo silvestre (hAPP695). Los compuestos se diluyen y añaden a estas células, se incuban durante 18 horas y después se toman mediciones de Abeta 1-42 y Abeta total. Se miden Abeta total y Abeta 1-42 por αLisa de tipo sándwich. αLisa es un ensayo de tipo sándwich que usa anticuerpo biotinilado AbN/25 unido a perlas recubiertas con estreptavidina y anticuerpo Ab4G8 o cAb42/26 conjugado con perlas aceptoras para la detección de Abeta total y Abeta 1-42 respectivamente. En presencia de Abeta total o Abeta 1-42, las perlas quedan en cercana proximidad. La excitación de las perlas donantes provoca la liberación de moléculas de oxígeno singlete que desencadenan una cascada de transferencia de energía en las perlas aceptoras, provocando emisión de luz. La emisión de luz se mide después de 1 hora de incubación (excitación a 650 nm y emisión a 615 nm).

Se ajusta una curva de mejor ajuste por un método de suma mínima de cuadrados al gráfico de %Controlmin frente a la concentración de compuesto. A partir de esto puede obtenerse un valor de CI<sub>50</sub> (concentración inhibitora que causa un 50 % de inhibición de la actividad).

LC = Mediana de los valores de control bajo

= Control bajo: células preincubadas sin compuesto, sin Ab biotinilado en el αLisa

HC = Mediana de los valores de control alto

= Control alto: células preincubadas sin compuesto

%Efecto =  $100 - [(muestra - LC) / (HC - LC)] * 100$

%Control =  $(muestra / HC) * 100$

%Controlmin =  $(muestra - LC) / (HC - LC) * 100$

Los siguientes compuestos ejemplificados se ensayaron esencialmente como se ha descrito anteriormente y mostraron la siguiente actividad:

**Tabla 10:**

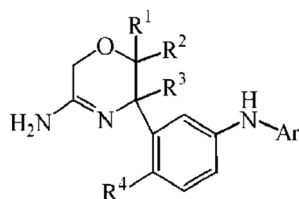
N.º Co.	Ensayo celular αLisa en células SKNBE2 Abeta 42 pIC <sub>50</sub>	Ensayo celular αLisa en células SKNBE2 Abeta total pIC <sub>50</sub>
1	7,22	7,27
2	7,62	7,71
3	6,98	7,05
4	8,04	7,98
5	5,9	5,96
6	7,67	7,68
7	6,12	6,08
8	6,89	6,86
9	6,89	7,06
10	n.t.	n.t.
11	n.t.	n.t.

n.t. significa no ensayado

35

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



5

o un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, en el que

R<sup>1</sup> es fluoro, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo;

10 R<sup>2</sup> es hidrógeno o trifluorometilo; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman un radical divalente =CF<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, ciclopropilo, mono- o polihaloalquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o fluoro;

Ar es homoarilo o heteroarilo;

15 en el que homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-oxi, mono- y polihaloalquilo C<sub>1-3</sub>, mono- y polihaloalquil C<sub>1-3</sub>-oxi; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, y oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquinilo C<sub>2-3</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-oxi, mono- y polihaloalquilo C<sub>1-3</sub>, mono- y polihaloalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, y alquil C<sub>1-3</sub>-oxialquil C<sub>1-3</sub>-oxi;

20 o una sal de adición del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

25 R<sup>1</sup> es fluoro, difluorometilo o trifluorometilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o trifluorometilo; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman un radical divalente =CF<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub>, ciclopropilo, mono- o polihaloalquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o fluoro;

30 Ar es heteroarilo;

en el que heteroarilo es piridilo o pirimidilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquinilo C<sub>2-3</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-oxi, mono- y polihaloalquilo C<sub>1-3</sub>, mono- y polihaloalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, y alquil C<sub>1-3</sub>-oxialquil C<sub>1-3</sub>-oxi;

35 o una sal de adición del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

R<sup>1</sup> es fluoro, difluorometilo o trifluorometilo, y R<sup>2</sup> es hidrógeno; o

R<sup>1</sup> es fluoro y R<sup>2</sup> es trifluorometilo; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman un radical divalente =CF<sub>2</sub>;

40 R<sup>3</sup> es metilo o ciclopropilo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o fluoro;

Ar es heteroarilo;

en el que heteroarilo es piridilo sustituido con metoxi, o pirimidilo;

45 o una sal de adición del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el átomo de carbono sustituido con R<sup>3</sup> tiene la configuración R.

5. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre

50 (5*R*,6*S*)-5-ciclopropil-6-fluoro-5-{3-[(3-metoxipiridin-2-il)amino]fenil}-6-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina;

(5*R*,6*R*)-6-fluoro-5-{2-fluoro-5-[(3-metoxipiridin-2-il)amino]fenil}-5-metil-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina,

(5*R*)-6-(difluorometilideno)-5-{2-fluoro-5-[(3-metoxipiridin-2-il)amino]fenilo}-5-metil-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina;

(5*R*,6*R*<sup>\*</sup>)-6-(difluorometil)-5-{2-fluoro-5-[(3-metoxipiridin-2-il)amino]fenil}-5-metil-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina;

(5*R*,6*R*)-6-fluoro-5-[2-fluoro-5-(pirimidin-2-ilamino)fenil]-5-metil-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina;

55 (5*R*,6*R*)-5-{2-fluoro-5-[(3-metoxipiridin-2-il)amino]fenil}-5-metil-6-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina;

(5*R*,6*R*)-5-[2-fluoro-5-(pirimidin-2-ilamino)fenil]-5-metil-6-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina;

(5*R*,6*R*)-6-fluoro-5-{2-fluoro-5-[(3-metoxipirazin-2-il)amino]fenil}-5-metil-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina; y

(5*R*,6*R*)-5-{2-fluoro-5-[(3-metoxipirazin-2-il)amino]fenil}-5-metil-6-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina.

60 6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se

define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 7. Un proceso para preparar una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 6, caracterizado porque se mezcla de forma íntima un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

10 8. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedad de Alzheimer (AD), alteración cognitiva leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, síndrome de Down, demencia asociada con apoplejía, demencia asociada con enfermedad de Parkinson o demencia asociada con beta-amiloide.