

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 636**

51 Int. Cl.:

C07D 498/10 (2006.01)

A61K 31/537 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.05.2012** **PCT/EP2012/059688**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012** **WO12163790**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2012** **E 12724116 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016** **EP 2714697**

54 Título: **Spiro-[1,3]-oxazinas y spiro-[1,4]-oxazepinas como inhibidores de BACE1 y/o BACE2**

30 Prioridad:

27.05.2011 EP 11167835

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.02.2017

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

NARQUIZIAN, ROBERT;
PINARD, EMMANUEL y
WOSTL, WOLFGANG

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 600 636 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

Spiro-[1,3]-oxazinas y spiro-[1,4]-oxazepinas como inhibidores de BACE1 y/o BACE2

5 Antecedentes de la técnica

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo del sistema nervioso central y la causa principal de demencia progresiva en la población de edad avanzada. Sus síntomas clínicos son alteraciones de la memoria, cognición, orientación temporal y local, juicio y razonamiento, aunque también graves alteraciones emocionales. Actualmente no se dispone de tratamientos que puedan prevenir la enfermedad o su progresión o revertir establemente sus síntomas clínicos. La EA se ha convertido en un importante problema sanitario en todas las sociedades con elevada esperanza de vida y también una carga económica significativa para sus sistemas sanitarios.

La EA se caracteriza por 2 patologías principales en el sistema nervioso central (SNC), la incidencia de placas amiloides y ovillos neurofibrilares (Hardy et al., The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics, Science 297(5580):353-6, 19 de julio de 2002; Selkoe, Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease, Annu Rev Cell Biol. 10:373-403, 1994). Ambas patologías también se observan comúnmente en los pacientes con síndrome de Down (trisomía 21), que también desarrollan síntomas de tipo EA en etapas tempranas de la vida. Los ovillos neurofibrilares son agregados intracelulares de la proteína tau asociada a los microtúbulos (PTAM). Las placas amiloides se observan en el espacio extracelular; sus componentes principales son los péptidos A β . Estos últimos son un grupo de fragmentos proteolíticos derivados de la proteína precursora del β -amiloide (PPA) mediante una serie de etapas de corte proteolítico. Se han identificado varias formas de PPA de entre las que las más abundantes son las proteínas de 695, 751 y 770 aminoácidos de longitud. Todas surgen de un único gen mediante procesamiento diferencial. Los péptidos A β se derivan del mismo dominio de la PPA pero difieren en sus extremos N-terminal y C-terminal; las especies principales presentan una longitud de 40 y 42 aminoácidos. Existen varias líneas de evidencia que sugieren fuertemente que los péptidos A β agregados son las moléculas esenciales en la patogénesis de la EA: 1) placas amiloides formadas de péptidos A β son invariablemente parte de la patología de la EA; 2) los péptidos A β son tóxicos para las neuronas; 3) en la enfermedad de Alzheimer familiar (EAF), las mutaciones en los genes de enfermedad PPA, PSN1, PSN2 conducen a niveles incrementados de péptidos A β y amiloidosis cerebral temprana; 4) los ratones transgénicos que expresan dichos genes FAD desarrollan una patología que presenta muchas similitudes con la enfermedad humana. Los péptidos A β se producen a partir de APP mediante la acción secuencial de dos enzimas proteolíticas denominados β -secretasa y γ -secretasa. La β -secretasa corta en primer lugar en el dominio extracelular de la APP inmediatamente en el exterior del dominio transmembrana (TM), produciendo un fragmento C-terminal de APP que contiene el dominio TM y citoplasmático (CTF β). CTF β es el sustrato de la γ -secretasa, que corta en varias posiciones contiguas dentro del TM, produciendo los péptidos A β y el fragmento citoplasmático. La γ -secretasa es un complejo de por lo menos 4 proteínas diferentes, su subunidad catalítica es muy probablemente una proteína presenilina (PSEN1, PSEN2). La β -secretasa (BACE1, Asp2; BACE representa el enzima de corte del PPA en el sitio β) es una aspartil-proteasa que se encuentra anclada en la membrana mediante un dominio transmembranal (Vassar et al., Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE, Science 286(5440):735, 22 de oct. de 1999). Se expresa en muchos tejidos del organismo humano pero su nivel es especialmente elevado en el SNC. La ablación genética del gen BACE1 en ratones ha demostrado claramente que su actividad resulta esencial para el procesamiento de la PPA, que conduce a la generación de péptidos A β ; en ausencia de BACE1 no se producen péptidos A β (Luo et al., Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation, Nat Neurosci. 4(3):231-2, marzo de 2001; Roberds et al., BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary beta-secretase activity in brain: implications for Alzheimer's disease therapeutics, Hum. Mol. Genet. 10(12):1317-24, 1 de junio de 2001). Los ratones que han sido manipulados genéticamente para expresar el gen PPA humano y que forman extensas placas amiloides y patologías de tipo enfermedad de Alzheimer durante el envejecimiento no consiguen lo anterior al reducir la actividad de la β -secretasa mediante la ablación genética de uno de los alelos de BACE1 (McConlogue et al., Partial reduction of BACE1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP Transgenic Mice. J. Biol. Chem. 282(36):26326, 7 de sept. de 2007). De esta manera se cree que los inhibidores de la actividad de BACE1 podrían ser agentes útiles para la intervención terapéutica en la enfermedad de Alzheimer (EA).

La diabetes de tipo 2 (DT2) está causada por la resistencia a la insulina y una secreción inadecuada de insulina a partir de las células β -pancreáticas que conduce a un control pobre de la glucosa en sangre y a hiperglucemia (M. Prentki y C.J. Nolan, "Islet beta-cell failure in type 2 diabetes", J. Clin. Invest. 116(7):1802-1812, 2006). Los pacientes con DT2 presentan un riesgo incrementado de enfermedad microvascular y macrovascular y un abanico de complicaciones relacionadas, entre ellas la nefropatía diabética, la retinopatía y la enfermedad cardiovascular. En 2000, se estima que 171 millones de personas presentaban la condición, con la previsión de que este número se doble para 2030 (S. Wild, G. Roglic, A. Green, R. Sicree y H. King, "Global prevalence of diabetes", Diabetes Care

27(5):1047-1053, 2004), convirtiéndose en un problema sanitario mayor. El incremento de la prevalencia de la DT2 se asocia a un estilo de vida crecientemente sedentario y la ingesta de alimentos altamente energéticos en la población mundial (P. Zimmet, K.G.M.M. Alberti y J. Shaw, "Global and societal implications of the diabetes epidemic", *Nature* 414:782-787, 2001).

El fallo de las células β y la consecuente caída drástica de la secreción de insulina y la hiperglucemia marca el inicio de la DT2. La mayoría de tratamientos actuales no evitan la pérdida de la masa de células β que caracterizan a la DT2 evidente. Sin embargo, los últimos avances con análogos de GLP-1, gastrina y otros agentes, demuestran que resulta posible conseguir la conservación y proliferación de las células β , conduciendo a una tolerancia mejorada a la glucosa y una progresión más lenta a D2T evidente (L.L. Baggio y D.J. Drucker, "Therapeutic approaches to preserve islet mass in type 2 diabetes", *Annu. Rev. Med.* 57:265-281, 2006).

Se ha identificado Tmem27 como una proteína que estimula la proliferación de las células beta (P. Akpinar, S. Kuwajima, J. Krützfeldt, M. Stoffel, "Tmem27: A cleaved and shed plasma membrane protein that stimulates pancreatic β cell proliferation", *Cell Metab.* 2:385-397, 2005) y la secreción de insulina (K. Fukui, Q. Yang, Y. Cao, N. Takahashi et al., "The HNF-1 target Collectrin controls insulin exocytosis by SNARE complex formation", *Cell Metab.* 2:373-384, 2005). Tmem27 es una glucoproteína membranal de 42 kDa que es secretada constitutivamente desde la superficie de las células β , resultando de la degradación de la Tmem27 celular de longitud completa. La sobreexpresión de Tmem27 en un ratón transgénico incrementa la masa de células β y mejora la tolerancia a la glucosa en un modelo DIO de obesidad inducida por la dieta de la diabetes. Además, la inactivación de ARNip de Tmem27 en un ensayo de proliferación de células β de roedor (por ejemplo utilizando células INS1e) reduce la tasa de proliferación, indicando que Tmem27 presenta un papel en el control de la masa de células β .

En el mismo ensayo de proliferación, los inhibidores de BACE2 también incrementan la proliferación. Sin embargo, la inhibición de BACE2 en combinación con la inactivación de ARNip de Tmem27 resulta en tasas de proliferación bajas. Por lo tanto, se concluye que BACE2 es la proteasa responsable de la degradación de Tmem27. Además, in vitro, BACE2 corta un péptido basado en la secuencia de Tmem27. La proteasa estrechamente relacionada BACE1 no corta dicho péptido y la inhibición selectiva de sólo BACE1 no incrementa la proliferación de las células β .

El homólogo próximo BACE2 es una aspartil-proteasa unida a membrana y se colocaliza con Tmem27 en las células β pancreáticas humanas (G. Finzi, F. Franzi, C. Placidi, F. Acquati et al., "BACE2 is stored in secretory granules of mouse and rat pancreatic beta cells", *Ultrastruct. Pathol.* 32(6):246-251, 2008). También es conocido que es capaz de degradar la PPA (I. Hussain, D. Powell, D. Howlett, G. Chapman et al., "ASP1 (BACE2) cleaves the amyloid precursor protein at the β -secretase site", *Mol. Cell Neurosci.* 16:609-619, 2000), IL-1R2 (P. Kuhn, E. Marjaux, A. Imhof, B. De Strooper et al., "Regulated intramembrane proteolysis of the interleukin-1 receptor II by alpha-, beta-, and gamma-secretase" *J. Biol. Chem.* 282(16):11982-11995, 2007) y ACE2. La capacidad de degradar ACE2 sugiere un posible papel de BACE2 en el control de la hipertensión.

Por lo tanto, se propone la inhibición de BACE2 como tratamiento de la DT2 con el potencial de conservar y restaurar la masa de células β y estimular la secreción de insulina en pacientes prediabéticos y diabéticos. Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar inhibidores selectivos de BACE2. Dichos compuestos resultan útiles como sustancias terapéuticamente activas, en particular en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que se asocian a la inhibición de BACE2.

Además, la formación, o la formación y deposición, de los péptidos de β -amiloide en, sobre o en proximidad al tejido neurológico (por ejemplo el cerebro) resultan inhibidos por los presentes compuestos, es decir, inhiben la producción de A β a partir de PPA o un fragmento de PPA.

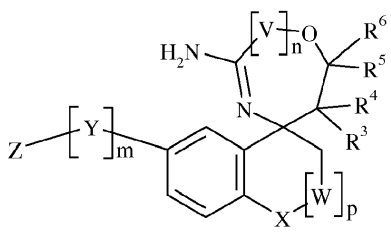
La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula I, su preparación, medicamentos basados en un compuesto según la invención y a su producción, así como a la utilización de compuestos de fórmula I en el control o la prevención de enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer y la diabetes de tipo 2. Los nuevos compuestos de fórmula I presentan propiedades farmacológicas mejoradas.

Campo de la invención

La presente invención proporciona spiro-[1,3]-oxazinas y spiro-[1,4]-oxazepinas que presentan propiedades inhibitoras de BACE1 y/o BACE2, su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su utilización como sustancias terapéuticamente activas.

Descripción resumida de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I,



en la que los sustituyentes y variables se indican posteriormente y en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los presentes compuestos presentan actividad inhibidora de Asp2 (β -secretasa, BACE1 o memapsina-2) y por lo tanto pueden utilizarse en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracterizados por niveles elevados de β -amiloide y/o oligómeros del β -amiloide y/o placas de β -amiloide y depósitos adicionales, particularmente la enfermedad de Alzheimer. Y/o los presentes compuestos presentan actividad inhibidora de BACE2 y por lo tanto pueden utilizarse en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos tales como la diabetes de tipo 2 y otros trastornos metabólicos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, la preparación de los compuestos anteriormente indicados, medicamentos que los contienen y su preparación, así como la utilización de los compuestos anteriormente indicados en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos que están asociados a la inhibición de BACE1 y/o BACE2, tales como la enfermedad de Alzheimer y la diabetes de tipo 2. Además, la formación, o la formación y deposición, de las placas de β -amiloide en, sobre o en proximidad al tejido neurológico (por ejemplo el cerebro) resultan inhibidos por los presentes compuestos mediante la inhibición de la producción de A β a partir de PPA o un fragmento del PPA.

Las definiciones siguientes de los términos generales utilizados en la presente descripción se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación con otros grupos.

A menos que se indique lo contrario, las expresiones siguientes utilizadas presentan las definiciones proporcionadas posteriormente. Debe indicarse que, tal como se utiliza en la memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" o "la" incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

El término "alquilo C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, representa un radical hidrocarburo que puede ser lineal o ramificado, con una única ramificación o múltiples ramificaciones, en el que el grupo alquilo en general comprende 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo (i-propilo), n-butilo, i-butilo (isobutilo), 2-butilo (sec-butilo), t-butilo (terc-butilo), isopentilo, 2-etil-propilo, 1,2-dimetil-propilo y similares. El término "alquilo C₁₋₃", solo o en combinación con otros grupos, representa un radical hidrocarburo que puede ser lineal o ramificado, en el que el grupo alquilo comprende entre 1 y 3 átomos de carbono. Son ejemplos particulares de "alquilo C₁₋₆" los "alquilos C₁₋₃". Son grupos específicos metilo y etilo. El grupo más específico es metilo.

El término "ciano-alquilo C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a alquilo C₁₋₆ tal como se define en la presente memoria, que se encuentra sustituido con uno o múltiples halógenos, particularmente 1 a 5 cianos, más particularmente 1-ciano. Son ejemplos cianometilo y similares.

El término "halógeno-alquilo C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a alquilo C₁₋₆ tal como se define en la presente memoria, que se encuentra sustituido con uno o múltiples halógenos, particularmente 1 a 5 halógenos, más particularmente 1 a 3 halógenos, más particularmente 1 halógeno o 3 halógenos. El término "halógeno-alquilo C₁₋₃", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a alquilo C₁₋₃ tal como se define en la presente memoria, que se encuentra sustituido con uno o múltiples halógenos, particularmente 1 a 5 halógenos, más particularmente 1 a 3 halógenos, más particularmente 1 halógeno o 3 halógenos. Un halógeno particular es flúor. Un "halógeno-alquilo C₁₋₆" particular es fluoro-alquilo C₁₋₆ y un "halógeno-alquilo C₁₋₃" particular es fluoro-alquilo C₁₋₃. Son ejemplos difluorometilo, dlorometilo, fluorometilo y similares. Un ejemplo específico es trifluorometilo.

El término "alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a alquilo C₁₋₆, que se encuentra sustituido con uno o múltiples alcoxi C₁₋₆, tal como se define en la presente memoria. Son ejemplos MeO-Me, 1MeO-Et, 2MeO-Et, 1MeO-2EtO-propilo y similares.

El término "ciano" solo o en combinación con otros grupos se refiere a N $\equiv$ C-(CN).

El término "halógeno", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a cloro (Cl), yodo (I), flúor (F) y bromo (Br). Los "halógenos" particulares son Cl y F. Un "halógeno" específico es F.

El término "heteroarilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un grupo carbocíclico aromático que presenta un único anillo de 4 a 8 elementos o múltiples anillos condensados que comprenden 6 a 14, en particular 6 a 10 átomos anulares y que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados individualmente de entre N, O y S, en particular N y O, en donde en dicho grupo por lo menos un anillo heterocíclico es aromático. Entre los ejemplos de "heteroarilo" se incluyen benzofurilo, benzoimidazolilo, 1H-benzoimidazolilo, benzooxazínilo, benzoxazolilo, benzotiazínilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, 1H-indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo (pirazilo), 1H-pirazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo y similares. Son "heteroarilos" particulares, piridinilo, pirimidinilo y 1H-pirazolilo. Son grupos específicos, piridín-2-ilo, piridín-3-ilo, piridín-4-ilo, pirimidín-5-ilo y 1H-pirazol-5-ilo.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos mono- o bi-cíclico carbocíclico aromático monovalente que comprende 6 a 10 átomos anulares de carbono. Entre los ejemplos de fracciones arilo se incluyen fenilo y naftilo. Un "arilo" particular es fenilo.

El término "heterociclilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un sistema de anillos mono- o bi-cíclico saturado o parcialmente insaturado monovalente con 4 a 9 átomos anulares, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos anulares seleccionados de entre N, O y S, siendo los átomos anulares restantes de carbono. El término bíclico se refiere a que consiste de dos ciclos que presentan dos átomos anulares en común, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace sencillo o una cadena con uno o dos átomos anulares. Son ejemplos de heterociclilo saturado monocíclico, azetidínilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidínilo, imidazolidínilo, oxazolidínilo, isoxazolidínilo, tiazolidínilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolín-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo u oxazepanilo. Son ejemplos de heterociclilo saturado bicíclico, 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidínilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo o 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo. Son ejemplos de heterociclilo parcialmente insaturado, dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidrooxazolilo, tetrahidropiridinilo o dihidropiranilo. Un "heterociclilo" particular es tetrahidrofuranilo.

El término "alcoxi C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical -O-alquilo C₁₋₆ que puede ser lineal o ramificado, con una única ramificación o múltiples ramificaciones, en el que el grupo alquilo en general comprende 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metoxi (OMe, MeO), etoxi (OEt), propoxi, isopropoxi (i-propoxi), n-butoxi, i-butoxi (iso-butoxi), 2-butoxi (sec-butoxi), t-butoxi (terc-butoxi), isopentiloxi (i-pentiloxi) y similares. Son grupos "alcoxi C₁₋₆" particulares, los grupos con 1 a 4 átomos de carbono. Son grupos específicos metoxi y etoxi.

El término "halógeno-alcoxi C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a alcoxi C₁₋₆ tal como se define en la presente memoria, que se encuentra sustituido con uno o múltiples halógenos, en particular flúor. Son "halógeno-alcoxi C₁₋₆" particulares, fluoro-alcoxi C₁₋₆. Son grupos específicos difluorometoxi y trifluorometoxi.

El término "alquinilo C₂₋₆", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente con 2 a 6 átomos de carbono, en particular con 2 a 4 átomos de carbono, y que comprende uno, dos o tres triples enlaces. Entre los ejemplos de alquinilo C₂₋₆ se incluyen etinilo, propinilo y n-butinilo. Son grupos específicos etinilo y propinilo.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que resultan adecuadas para la utilización en contacto con los tejidos de seres humanos y animales. Son ejemplos de sales adecuadas con ácidos inorgánicos y orgánicos, aunque sin limitación, los ácido acético, cítrico, fórmico, fumárico, clorhídrico, láctico, maleico, málico, metanosulfónico, nítrico, fosfórico, p-toluenosulfónico, succínico, sulfúrico, tartárico, trifluoroacético y similares. Son ejemplos específicos, el ácido fórmico, el ácido trifluoroacético y el ácido clorhídrico. Son ácidos particulares, el ácido clorhídrico, el ácido trifluoroacético y el ácido fumárico.

Las expresiones "portador farmacéuticamente aceptable" y "sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable" se refieren a portadores y sustancias auxiliares tales como diluyentes o excipientes que son compatibles con los demás ingredientes de la formulación.

La expresión "composición farmacéutica" comprende un producto que comprende ingredientes especificados en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de ingredientes especificados en cantidades especificadas. En particular comprende un producto que comprende uno o más ingredientes activos y un portador opcional que comprende ingredientes inertes, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, acomplejamiento o agregación de dos o más cualesquiera de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de

reacción o interacción de uno o más de los ingredientes.

El término "inhibidor" se refiere a un compuesto que compite, reduce o evita la unión de un ligando particular a un receptor particular o que reduce o impide la inhibición de la función de una proteína particular.

La expresión "concentración inhibidora semimáxima" (IC_{50}) se refiere a la concentración de un compuesto particular necesaria para obtener una inhibición del 50% de un proceso biológico *in vitro*. Los valores de IC_{50} pueden convertirse logarítmicamente en valores de pIC_{50} ($-\log IC_{50}$), en los que los valores más altos indican una potencia exponencialmente más alta. El valor de IC_{50} no es un valor absoluto sino que depende de las condiciones experimentales, por ejemplo las concentraciones utilizadas. El valor de IC_{50} puede convertirse en una constante de inhibición absoluta (K_i) utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. 22:3099, 1973). La expresión "constante de inhibición" (K_i) se refiere a la afinidad de unión absoluta de un inhibidor particular para un receptor. Se mide utilizando ensayos de unión competitiva y es igual a la concentración en la que el inhibidor particular ocuparía 50% de los receptores en caso de no hallarse presente ningún ligando competidor (por ejemplo un ligando radioactivo). Los valores de K_i pueden convertirse logarítmicamente en valores de pK_i ($-\log K_i$), en los que los valores más altos indican una potencia exponencialmente más alta.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto que, administrada en un sujeto para tratar un estado de enfermedad, resulta suficiente para llevar a cabo dicho tratamiento para el estado de enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, estado de enfermedad bajo tratamiento, la severidad o la enfermedad tratada, la edad y salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el criterio del médico o profesional veterinario responsable, y otros factores.

Las expresiones "tal como se define en la presente memoria" y "tal como se indica en la presente memoria" en referencia a una variable incorporan mediante referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones preferentes, más preferentes y todavía más preferentes, en caso de existir.

Los términos "tratar", "contactar" y "reaccionar" en referencia a una reacción química se refieren a añadir o mezclar dos o más reactivos bajo condiciones apropiadas con el fin de producir el producto indicado y/o deseado. Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado pueden no resultar necesariamente de manera directa de la combinación de dos reactivos que han sido añadidos inicialmente, es decir, puede existir uno o más intermediarios que son producidos en la mezcla que conducen finalmente a la formación del producto indicado y/o deseado.

La expresión "grupo protector" se refiere a que el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de manera que puede llevarse a cabo una reacción química selectivamente en otro sitio reactivo no protegido en el sentido convencionalmente asociado al mismo en química sintética. Pueden eliminarse grupos protectores en el punto apropiado. Son grupos protectores ejemplares los grupos protectores de amino, los grupos protectores de carboxi o los grupos protectores de hidroxilo. La expresión "grupo protector de amino" se refiere a grupos destinados a proteger un grupo amino e incluye bencilo, benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (BOC), trifenilmetilo (Tr), 4-monometoxitritilo (MMTr), 4,4-dimetoxi-tritilo (DMTr), 4,4',4"-trimetoxitritilo y trifluoroacetilo. Son ejemplos adicionales de dichos grupos, mencionados en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2a ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, capítulo 7; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, capítulo 5, y T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981. La expresión "grupo amino protegido" se refiere a un grupo amino sustituido por un grupo protector de amino. Son grupos protectores de amino particulares, el grupo terc-butoxicarbonilo y el dimetoxitritilo.

La expresión "grupo saliente" se refiere al grupo con el significado asociado convencionalmente al mismo en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable bajo condiciones de reacción de sustitución. Entre los ejemplos de grupos salientes se incluyen bromo, alcano- o arilén-sulfonilo, tal como metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo y tienilo, dihalofosfinoilo, y bencilo, isopropilo y acilo sustituidos opcionalmente.

El término "aromático" se refiere a la idea convencional de aromaticidad, tal como se define en la literatura, en particular en IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2a ed., A. D. McNaught & A. Wilkinson (editores), Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1997.

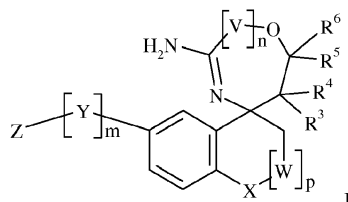
La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier ingrediente que no presenta actividad terapéutica y que resulta no tóxico, tal como desintegradores, ligantes, rellenos, solventes, tampones, agentes de tonicidad, estabilizadores, antioxidantes, surfactantes o lubricantes utilizados en la formulación de productos farmacéuticos.

En el caso de que se encuentre presente un carbono quiral en una estructura química, se pretende que todos los estereoisómeros asociados a dicho carbono quiral se encuentren comprendidos dentro de la estructura.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas, y métodos de utilización y métodos de preparación de los compuestos anteriormente indicados.

Pueden combinarse todas las realizaciones separadas.

Una realización de la invención es un compuesto de fórmula I:



en la que:

V es $-\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b}-$,
W es $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-$,
X es $-\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{SO}_2-$,
Y $-\text{NH}-\text{C}=\text{O}-$,

Z se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) heteroarilo,
 - ii) heteroarilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados individualmente de entre R^8 ,
 - iii) arilo, y
 - iv) arilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados individualmente de entre R^8 ,
- R^{1a} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) hidrógeno,
- ii) halógeno, y
- iii) alquilo- C_{1-6} ,

R^{1b} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) hidrógeno,
- ii) halógeno, y
- iii) alquilo- C_{1-6} ,

R^{2a} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) hidrógeno, y
- ii) alquilo- C_{1-6} ,

R^{2b} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) hidrógeno,
- ii) arilo, y
- iii) alquilo- C_{1-6} ,

o R^{2a} y R^{2b} conjuntamente con el C al que se encuentran unidos forman un heterociclilo,

R^3 es F,

R^4 es F,

R^5 es H,

R^6 es H,

R^{7a} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) hidrógeno, y
- ii) alquilo- C_{1-6} ,

R^{7b} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) hidrógeno, y
- ii) alquilo- C_{1-6} ,

R^8 se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) ciano,
- ii) ciano-alquilo C_{1-6} ,
- iii) halógeno,
- iv) halógeno-alcoxi C_{1-6} ,
- v) halógeno-alquilo C_{1-6} ,
- vi) alcoxi- C_{1-6} ,
- vii) alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ,
- viii) alquinilo C_{2-6} , y
- ix) alquilo- C_{1-6} ,

n es 0 ó 1,
m es 0 ó 1;
p es 0 ó 1,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que:

V es $-CR^{7a}R^{7b}-$,
W es $-CR^{2a}R^{2b}-$,
X es $-CR^{1a}R^{1b}-$, -O-, -S- o $-SO_2-$,
Y $-NH-C=O-$,

Z se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) heteroarilo,
- ii) heteroarilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados individualmente de entre R^8 , y
- iii) arilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados individualmente de entre R^8 ,

R^{1a} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) hidrógeno,
- ii) halógeno, y
- iii) alquilo- C_{1-6} ,

R^{1b} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) hidrógeno,
- ii) halógeno, y
- iii) alquilo- C_{1-6} ,

R^{2a} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) hidrógeno, y
- ii) alquilo- C_{1-6} ,

R^{2b} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) hidrógeno,
- ii) fenilo, y
- iii) alquilo- C_{1-6} ,

o R^{2a} y R^{2b} conjuntamente con el C al que se encuentran unidos forman tetrahidropiranilo,

R^3 es F,
 R^4 es F,
 R^5 es hidrógeno,
 R^6 es hidrógeno,

R^{7a} es hidrógeno,
 R^{7b} es hidrógeno,
 R^8 se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- 5 i) ciano,
 ii) halógeno,
 iii) halógeno-alquilo C_{1-6} , y
 iv) alcoxi- C_{1-6} ,

10 n es 0 ó 1,
 m es 0 ó 1;
 p es 0 ó 1,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que:

20 V es $-CR^{7a}R^{7b}-$,
 V es $-CR^{2a}R^{2b}-$,
 X es $-CR^{1a}R^{1b}-$,
 Y $-NH-C=O-$,
 Z se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- 25 i) heteroarilo,
 ii) heteroarilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados individualmente de entre R^8 , y
 iii) arilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados individualmente de entre R^8 ,

R^{1a} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- 30 i) hidrógeno,
 ii) halógeno, y
 iii) alquilo- C_{1-6} ,

R^{1b} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- 35 i) hidrógeno,
 ii) halógeno, y
 iii) alquilo- C_{1-6} ,

40 R^{2a} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) hidrógeno, y
 ii) alquilo- C_{1-6} ,

45 R^{2b} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) hidrógeno,
 ii) fenilo, y
 iii) alquilo- C_{1-6} ,

50 R^3 es F,
 R^4 es F,
 R^5 es hidrógeno,
 R^6 es hidrógeno,
 R^{7a} es hidrógeno,
 R^{7b} es hidrógeno,
 R^8 se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- 60 i) ciano,
 ii) halógeno, y
 iii) halógeno-alquilo C_{1-6} ,

n es 0 ó 1,

m es 0 ó 1;
p es 0 ó 1,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que:

10 X es $-CR^{1a}R^{1b}-$,
Y $-NH-C=O-$,
Z es heteroarilo sustituido con R^8 ,
 R^{1a} es hidrógeno,
 R^{1b} es hidrógeno,
 R^3 es F,
 R^4 es F,
15 R^5 es hidrógeno,
 R^6 es hidrógeno,
 R^{7a} es hidrógeno,
 R^{7b} es hidrógeno,
20 R^8 se selecciona de entre el grupo que consiste de:

i) ciano, y
ii) halógeno, y

25 n es 0,
m es 1,
p es 0,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que n es 0.

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que n es 1.

35 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que m es 0.

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que m es 1.

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que p es 0.

40 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que p es 1.

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que X es $-CR^{1a}R^{1b}-$ y R^{1a} y R^{1b} son ambos hidrógeno.

45 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que X es $-CR^{1a}R^{1b}-$.

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que R^{1a} es hidrógeno.

50 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que R^{1a} es halógeno.

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que R^{1a} es F.

55 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que R^{1a} es alquilo C_{1-6} .

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que R^{1a} es metilo.

60 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que R^{1b} es hidrógeno.

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que R^{1b} es

halógeno.

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que R^{1b} es F.

- 5 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que R^{1b} es alquilo C_{1-6} .

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que R^{1b} es metilo.

- 10 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que R^{2a} es alquilo C_{1-6} .

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que R^{2a} es metilo.

- 15 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que R^{2a} es hidrógeno.

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{2b} es alquilo C_{1-6} .

- 20 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{2b} es metilo.

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{2b} es hidrógeno.

- 25 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{2b} es arilo.

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{2b} es fenilo.

- 30 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{2a} y R^{2b} forman conjuntamente con el C al que se encuentran unidos un heterociclilo.

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{2a} y R^{2b} forman conjuntamente con el C al que se encuentran unidos un tetrahidropiranilo.

- 35 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que X es -O-.

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que X es -S-.

- 40 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que X es -SO₂-.

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que p es 1, W es -CR^{2a}R^{2b}- y R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno.

- 45 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que V es -CR^{7a}R^{7b}- y R^{7a} y R^{7b} son ambos hidrógeno.

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que V es -CR^{7a}R^{7b}-.

- 50 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{7a} es hidrógeno.

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{7b} es hidrógeno.

- 55 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que W es -CR^{2a}R^{2b}-.

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que R³ es F.

- 60 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que R⁴ es F.

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que R⁵ es hidrógeno.

- Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que R^6 es hidrógeno.
- 5 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que Y es $-NH-C=O-$.
- Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que Z es heteroarilo sustituido con halógeno o ciano.
- 10 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que Z es 2-cloropiridinilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-dicloropiridinilo, 3-ciano-fenilo, 4-cloro-1H-pirazoleilo, 5-cloropiridinilo, 5-cloropiridinilo, 5-cianopiridinilo, 5-cianopiridinilo, 5-fluoropiridinilo, 5-fluoropiridinilo, 5-metoxipiridinilo, 5-trifluorometilopiridinilo o pirimidinilo.
- 15 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en el que Z es 2-cloropiridinil-4-ilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-dicloropiridin-2-ilo, 3-ciano-fenilo, 4-cloro-1H-pirazol-5-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-2-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-trifluorometilopiridin-2-ilo o pirimidin-5-ilo.
- 20 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que Z es 5-cianopiridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-cloropiridin-3-ilo ó 5-fluoropiridin-2-ilo.
- Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que Z es heteroarilo.
- 25 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que Z es pirimidinilo.
- Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que Z es heteroarilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados individualmente de entre los R^8 .
- 30 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que Z es 1H-pirazolilo, piridinilo o pirimidinilo.
- Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que Z es 1H-pirazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo o pirimidin-5-ilo.
- 35 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que Z es arilo.
- Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que Z es arilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados individualmente de entre los R^8 .
- 40 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que Z es fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados individualmente de entre cloro y ciano.
- Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que R^8 es ciano.
- 45 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que R^8 es halógeno.
- Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que R^8 es cloro.
- 50 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que R^8 es flúor.
- Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que R^8 es halógeno-alquilo C_{1-6} .
- 55 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que R^8 es trifluorometilo.
- Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que R^8 es alcoxi C_{1-6} .
- 60 Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, en la que R^8 es metoxi.
- Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, seleccionado de entre el grupo que consiste de:

- (R)-7-(5-cloropiridín-3-il)-5',5'-difluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina, formato de (2'R,4R)-6'-(5-cloropiridín-3-il)-5,5'-difluoro-5,5'',6,6''-tetrahidro-4''H-dispiro[1,3-oxazín-4,4'-cromén-2',3''-pirán]-2-amina,
- 5 (2RS,4R)-5',5'-difluoro-2-fenil-6-(pirimidín-5-il)-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina, (2RS,4R)-6-(3,5-diclorofenil)-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina, (2RS,4R)-6-(3,5-diclorofenil)-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4] oxazepín]-3'-amina, (2RS,4R)-6-(5-cloropiridín-3-il)-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina, (2RS,4R)-6-(5-cloropiridín-3-il)-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4] oxazepín]-3'-amina, (2RS,4R)-6',6'-difluoro-2-fenil-6-(pirimidín-5-il)-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4] oxazepín]-3'-amina, 10 (2'S,4R)-6'-(5-cloropiridín-3-il)-5,5'-difluoro-5,5'',6,6''-tetrahidro-4''H-dispiro[1,3-oxazín-4,4'-cromén-2',3''-pirán]-2-amina formate,
- (R)-3-(2'-Amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-6-il)benzonitrilo, (R)-4,4,5',5'-tetrafluoro-7-(5-fluoropiridín-3-il)-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina, (R)-5-(2'-amino-4,4,5',5'-tetrafluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxazín]-7-il)nicotinonitrilo, 15 (R)-5-(2'-amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-6-il)nicotinonitrilo, (R)-5-(2'-amino-5',5'-difluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxazín]-7-il)nicotinonitrilo, (R)-5',5'-difluoro-6-(5-metoxipiridín-3-il)-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina, (R)-5',5'-difluoro-6-(pirimidín-5-il)-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina, (R)-5',5'-difluoro-6-(pirimidín-5-il)-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina, 20 (R)-6-(2-cloropiridín-4-il)-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina, (R)-6-(3,5-diclorofenil)-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina, (R)-6-(3,5-diclorofenil)-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina, (R)-6-(3,5-diclorofenil)-6',6'-difluoro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxazepín]-3'-amina, (R)-6-(5-cloropiridín-3-il)-5',5'-difluoro-2,2-dimetil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina, 25 (R)-6-(5-cloropiridín-3-il)-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina, (R)-6'-(5-cloropiridín-3-il)-5,5'-difluoro-5,6'-dihidrospiro[[1,3]oxazín-4,4'-tiocromán]-2-amina, (R)-6-(5-cloropiridín-3-il)-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina, (R)-6-(5-cloropiridín-3-il)-6',6'-difluoro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxazepín]-3'-amina, (R)-7-(5-cloropiridín-3-il)-4,4,5',5'-tetrafluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina, 30 (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-2,2-dimetil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-cloropicolinamida, (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-2,2-dimetil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-cianopicolinamida, (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-cianopicolinamida, (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-cloropicolinamida, (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-fluoropicolinamida, 35 (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-(trifluorometil)picolinamida, (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxazín]-7-il)-5-cloropicolinamida, (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxazín]-7-il)-5-cianopicolinamida, (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-4,4-dimetil-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxazín]-7-il)-5-cianopicolinamida, 40 (R)-N-(2-amino-5,5'-difluoro-5,6'-dihidrospiro[[1,3]oxazín-4,4'-tiocromán]-6-il)-5-cloropicolinamida, (R)-N-(2-amino-5,5'-difluoro-5,6'-dihidrospiro[[1,3]oxazín-4,4'-tiocromán]-6-il)-5-cianopicolinamida, (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-cloropicolinamida, (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-cianopicolinamida, (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-4-cloro-1H-pirazol-5-carboxamida, 45 (R)-N-(3'-amino-6',6'-difluoro-3,4,6',7'-tetrahidro-2H,2'H-spiro[naftalén-1,5'-[1,4]oxazepín]-7-il)-5-cianopicolinamida, (R)-N-(3'-amino-6',6'-difluoro-3,4,6',7'-tetrahidro-2H,2'H-spiro[naftalén-1,5'-[1,4]oxazepín]-7-il)-5-cloropicolinamida, (R)-N-(3'-amino-6',6'-difluoro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxazepín]-6-il)-5-cianopicolinamida, 50 (R)-N-(3'-amino-6',6'-difluoro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxazepín]-6-il)-5-cloropicolinamida, (R)-N-(3'-amino-6',6'-difluoro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxazepín]-6-il)-3,5-dicloropicolinamida, 3-((2RS,4R)-2'-amino-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-6-il)benzonitrilo, 3-((2RS,4R)-3'-amino-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxazepín]-6-il)benzonitrilo, formato de 3-[(2'R,4R)-2-amino-5,5'-difluoro-5,5'',6,6''-tetrahidro-4''H-dispiro[1,3-oxazín-4,4'-cromén-2',3''-pirán]-6'-il]benzonitrilo, 55 5-((2RS,4R)-2'-amino-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-6-il)nicotinonitrilo, 5-((2RS,4R)-3'-amino-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxazepín]-6-il)nicotinonitrilo, N-((2R or 2S,4R)-2'-amino-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-cloropicolinamida, N-((2R or 2S,4R)-2'-amino-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-cianopicolinamida, 60 N-((2R or 2S,4R)-2'-amino-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-fluoropicolinamida, N-((2R or 2S,4R)-2'-amino-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-

(trifluorometil)picolinamida,
 N-((2RS,4R)-3'-amino-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxazepín]-6-il)-5-(trifluorometil)picolinamida,
 N-((2RS,4R)-3'-amino-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxazepín]-6-il)-5-cianopicolinamida,
 N-[(2'R,4R)-2-amino-5,5-difluoro-5',6,6"-tetrahidro-4"H-dispiro[1,3-oxazín-4,4'-cromén-2',3"-pirán]-6'-il]-5-cianopiridín-2-carboxamida,
 N-[(4R)-2-amino-5,5-difluoro-1',1'-dioxido-2',3',5,6-tetrahidrospiro[1,3-oxazín-4,4'-tiocromén]-6'-il]-5-cloropiridín-2-carboxamida y
 N-[(4R)-2-amino-5,5-difluoro-1',1'-dioxido-2',3',5,6-tetrahidrospiro[1,3-oxazín-4,4'-tiocromén]-6'-il]-5-cianopiridín-2-carboxamida,

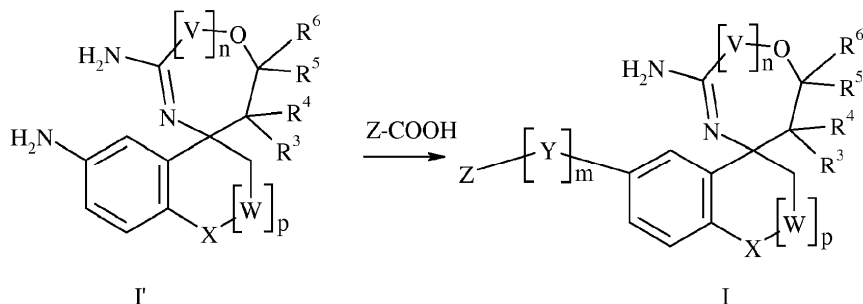
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una determinada realización es un compuesto tal como se indica en la presente memoria, seleccionado de entre el grupo que consiste de:

(R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-cianopicolinamida,
 (R)-6-(5-cloropiridín-3-il)-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina,
 (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-cloropicolinamida y
 (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-fluoropicolinamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una determinada realización de la invención proporciona un procedimiento tal como se indica posteriormente,



en el que V, W, Y, Z, n, p, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son tal como se indica en la presente memoria y m es 1.

Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, preparado mediante un procedimiento tal como se ha definido anteriormente.

Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.

Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la utilización como inhibidor de la actividad de BACE1 y/o de BACE2.

Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la utilización como inhibidor de la actividad de BACE1.

Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la utilización como inhibidor de la actividad de BACE2.

Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la utilización como inhibidor de la actividad de BACE1 y de BACE2.

Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la utilización como sustancia terapéuticamente activa para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracterizados por niveles elevados de β-amiloide y/o de oligómeros de β-amiloide y/o de placas de β-amiloide y depósitos adicionales, o de la enfermedad de Alzheimer.

Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la utilización como sustancia terapéuticamente activa para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer.

5 Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la utilización como sustancia terapéuticamente activa para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes o de la diabetes de tipo 2.

10 Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la utilización como sustancia terapéuticamente activa para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes.

15 Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la utilización como sustancia terapéuticamente activa para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes o de la diabetes de tipo 2.

20 Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la utilización como sustancia terapéuticamente activa para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer, de la diabetes o de la diabetes de tipo 2.

Una determinada realización de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria y un portador farmacéuticamente aceptable y/o una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.

25 Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la preparación de un medicamento destinado a la utilización en la inhibición de la actividad de BACE1 y/o de BACE2.

30 Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la preparación de un medicamento destinado a la utilización en la inhibición de la actividad de BACE1.

35 Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la preparación de un medicamento destinado a la utilización en la inhibición de la actividad de BACE2.

40 Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la preparación de un medicamento destinado a la utilización en la inhibición de la actividad de BACE1 y/o de BACE2.

45 Una determinada realización de la invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracterizados por niveles elevados de β -amiloide y/o de oligómeros de β -amiloide y/o de placas de β -amiloide y depósitos adicionales, o de la enfermedad de Alzheimer.

Una determinada realización de la invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer.

50 Una determinada realización de la invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de diabetes o de la diabetes de tipo 2.

55 Una determinada realización de la invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes.

60 Una determinada realización de la invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de diabetes o de la diabetes de tipo 2.

Una determinada realización de la invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o

profiláctico de la enfermedad de Alzheimer, de la diabetes o de la diabetes de tipo 2.

Una determinada realización de la invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer.

Una determinada realización de la invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de diabetes o de la diabetes de tipo 2.

Una determinada realización de la invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes.

Una determinada realización de la invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes de tipo 2.

Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la utilización en la inhibición de la actividad de BACE1 y/o de BACE2.

Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la utilización en la inhibición de la actividad de BACE1.

Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la utilización en la inhibición de la actividad de BACE2.

Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la utilización en la inhibición de la actividad de BACE1 y de BACE2.

Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la utilización en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracterizados por niveles elevados de β -amiloide y/o de oligómeros de β -amiloide y/o de placas de β -amiloide y depósitos adicionales, o de la enfermedad de Alzheimer.

Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la utilización en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer.

Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la utilización en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes o de la diabetes de tipo 2.

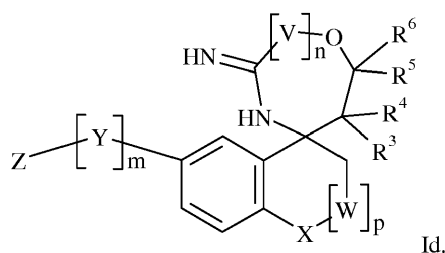
Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la utilización en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes.

Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la utilización en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes o de la diabetes de tipo 2.

Una determinada realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en la presente memoria, para la utilización en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer, de la diabetes o de la diabetes de tipo 2.

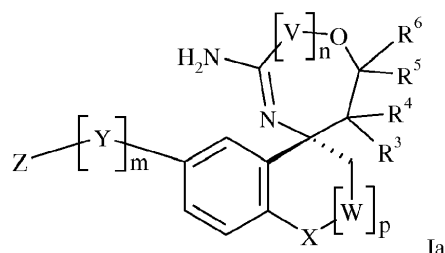
Además, la invención incluye todos los isómeros ópticos, es decir, diastereoisómeros, mezclas diastereoméricas, mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o tautómeros correspondientes, así como los solvatos de los compuestos de fórmula I.

El experto en la materia apreciará que los compuestos de fórmula I pueden existir en formas tautoméricas, por ejemplo en la forma tautomérica siguiente:



Todas las formas tautoméricas se encuentran comprendidas en la presente invención.

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden existir en forma de racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Pueden encontrarse presentes centros asimétricos adicionales según la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada uno de dichos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende que todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados se encuentren comprendidos dentro de la presente invención. La presente invención pretende comprender la totalidad de dichas formas isoméricas de dichos compuestos. Las síntesis independientes de dichos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas pueden conseguirse tal como es conocido de la técnica, mediante la modificación apropiada de la metodología dada a conocer en la presente memoria. Su estereoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o intermediarios cristalinos que se derivatizan, en caso necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, pueden separarse mezclas racémicas de los compuestos de manera que se aislen los enantiómeros individuales. La separación puede llevarse a cabo mediante métodos bien conocidos de la técnica, tal como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de la separación de los diastereómeros individuales mediante métodos estándares, tales como la cristalización fraccionada o la cromatografía. Es un ejemplos particular de isómero de un compuesto de fórmula I, un compuesto de fórmula Ia en el que los residuos presentan los significados indicados en cualquiera de las realizaciones.



En las realizaciones, en las que se proporcionan enantiómeros ópticamente puros, enantiómero ópticamente puro se refiere a que el compuesto contiene >90% del isómero deseado en peso, en particular >95% del isómero deseado en peso, o más particularmente >99% del isómero deseado en peso, estando basado dicho porcentaje en peso en el peso total del isómero o isómeros del compuesto. Pueden prepararse compuestos quiralmente puros o quiralmente enriquecidos mediante la síntesis quiralmente selectiva o mediante separación de enantiómeros. La separación de los enantiómeros puede llevarse a cabo en el producto final o alternativamente en un intermediario adecuado.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse según los esquemas siguientes. El material de partida se encuentra disponible comercialmente o puede prepararse según métodos conocidos. Cualesquiera residuos y variables definidos previamente continuarán presentando los significados definidos previamente, a menos que se indique lo contrario.

Pueden prepararse sulfinil-iminas de fórmula general **A2**, en la que X es $-\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b}$ (R^{1a} , R^{1b} son hidrógenos, alquilo inferior o flúor) y W es $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}$ (con $p = 1$, R^{2a} , R^{2b} son hidrógenos), análogamente a T.P. Tang y J.A. Ellman, J. Org. Chem. 64:12, 1999, mediante condensación de una arilcetona **A1** y una sulfinamida, por ejemplo una alquil-sulfinamida, más particularmente (R)-(+)-terc-butilsulfinamida, en presencia de un ácido de Lewis, tal como, por ejemplo, alcóxido de titanio (IV), más particularmente etóxido de titanio (IV) en un solvente, tal como éter, por ejemplo éter dietílico o más particularmente tetrahidrofurano.

La conversión de la sulfinil-imina **A2** en el éster de sulfinamida **A3** se produce estereoselectivamente por el grupo director quiral, tal como describen Tang y Ellman. La sulfinil-imina **A2** puede hacerse reaccionar en una reacción de Reformatsky con un enolato de cinc generado a partir de, por ejemplo, bromodifluoroacetato de alquilo, en particular

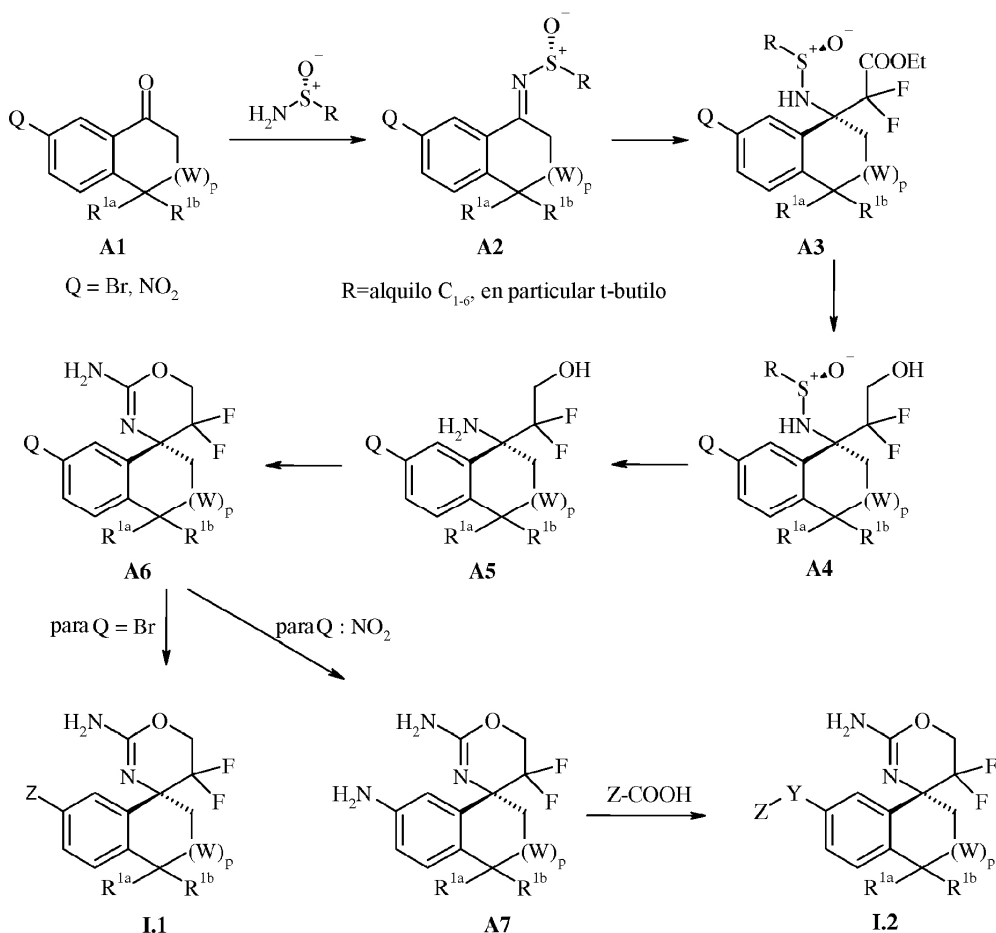
bromodifluoroacetato de etilo y cinc en polvo activado a una temperatura de entre la ambiente y una temperatura elevada, en particular de entre 23°C y 60°C en un solvente tal como un éter, por ejemplo éter dietílico, o más particularmente tetrahydrofurano.

- 5 El alcohol de fórmula **A4** puede prepararse mediante la reducción de un éster etílico de fórmula **A3** con un hidruro de álcali, en particular borohidruro de litio o hidruro de litio-aluminio, en un solvente tal como un éter, por ejemplo éter dietílico o más particularmente tetrahydrofurano.

- 10 La hidrólisis del grupo director quiral en el alcohol de la sulfonamida de fórmula **A4**, proporcionando el aminoalcohol de fórmula **A5** puede llevarse a cabo con un ácido mineral, por ejemplo ácido sulfúrico o en particular ácido clorhídrico, en un solvente tal como un éter, por ejemplo éter dietílico, tetrahydrofurano o más particularmente 1,4-dioxano.

- 15 La aminooxazina de fórmula **A6** puede prepararse mediante la reacción de un aminoalcohol de fórmula **A5** con bromuro de cianógeno en un solvente tal como un alcohol, en particular etanol.

- 20 La reducción de derivados de fórmula **A6**, en la que Q es un grupo nitro, para proporcionar anilinas de fórmula **A7** puede llevarse a cabo mediante hidrogenación utilizando un catalizador, tal como paladio sobre carbono, en solventes próticos, tales como alcoholes, en particular etanol o metanol.



Esquema A: síntesis de compuestos de fórmulas **I.1** e **I.2**

- 25 Las aminas diana de fórmula **I.1** pueden prepararse mediante acoplamiento cruzado catalizado por paladio entre compuestos de fórmula **A6** y derivados de fórmula $Z-R^a$, en la que R^a presenta el significado de un ácido o éster borónico bajo condiciones (acoplamiento de Suzuki-Miyaura) conocidas por el experto en la materia.

Pueden prepararse amidas diana de fórmula **I.2** mediante acoplamiento selectivo de anilinas de fórmula **A7** y un ácido carboxílico de fórmula $Z-COOH$, con hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio

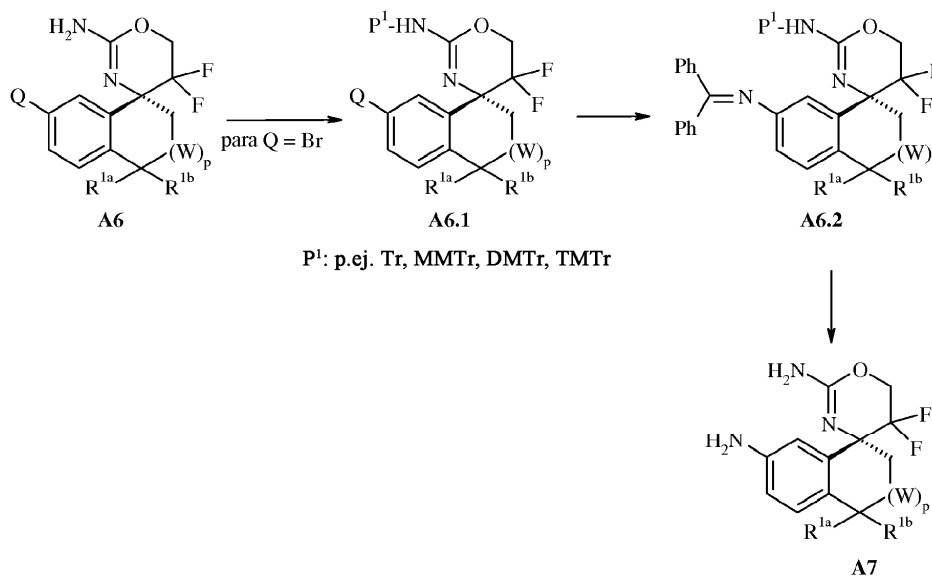
(DMTMM) como agente de condensación en un solvente tal como metanol.

Otro procedimiento típico para la preparación de anilinas de fórmula **A7** mediante intermediarios N-protegidos se ilustra en el Esquema A.1.

La protección del grupo amino en compuestos de fórmula **A6**, en la que Q es bromo, para producir bromuros de arilo de fórmula **A6.1** puede llevarse a cabo con cloruros de triarilmetilo, tales como cloruro de trietilmetilo (Tr-Cl), cloruro de p-metoxifenildifenilmetilo (MMTr-Cl), cloruro de di(p-metoxifenil)fenilmetilo (DMTr-Cl) o cloruro de tri(p-metoxifenil)metilo (TMTr-Cl), particularmente DMTr-Cl, bajo condiciones básicas, por ejemplo en presencia de una amina, tal como trietilamina o diisopropilemina, en un solvente clorado, tal como diclorometano o cloroformo, a temperaturas de entre 0°C y la temperatura ambiente.

Los bromuros de arilo de fórmula **A6.1** pueden hacerse reaccionar con equivalentes de amonio, tal como benzofenona-imina, en presencia de un catalizador metal de transición adecuado, tal como bis(dibencilidenacetona)paladio (0) ((dba)₂Pd) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) ((dba)₃Pd₂) y un ligando adecuado, tal como rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (rac-BINAP), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-PHOS), ó 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (t-Bu X-PHOS), en presencia de una base, tal como terc-butóxido sódico, fosfato potásico o carbonato de cesio, en un solvente adecuado, tal como terc-butóxido sódico, fosfato potásico o carbonato de cesio, en un solvente adecuado, tal como tolueno ó 1,4-dioxano, bajo una atmósfera inerte, tal como nitrógeno o argón, a temperaturas de entre 80°C y 110°C, con el fin de producir compuestos de fórmula **A6.2**.

La desprotección de ambos grupos amino en compuestos de fórmula **A6.2** puede conseguirse mediante un procedimiento en un solo reactor, en primer lugar haciéndolos reaccionar con un ácido orgánico fuerte, tal como ácido trifluoroacético, en solventes clorados, tales como diclorometano o cloroformo, bajo condiciones anhidras a temperaturas de entre 0°C y la temperatura ambiente, para cortar el grupo P¹. A continuación, la adición de agua para cortar la benzofenona-imina y la reacción a temperatura ambiente producen diaminas de fórmula **A7**.



Esquema A.1: síntesis alternativa de intermediarios anilina de fórmula **A7**.

Pueden prepararse sulfinil-iminas de fórmula general **B2**, en la que X es O o S y W es -CR^{2a}R^{2b} (con p = 1, R^{2a}, R^{2b} son hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, o conjuntamente con el C al que se encuentran unidos forman un heterociclilo) pueden formar un heterocicloalquilo), análogamente a T.P. Tang y J.A. Ellman, J. Org. Chem. 64:12, 1999, mediante condensación de una arilcetona **B1** y una sulfonamida, por ejemplo una alquil-sulfonamida, más particularmente (R)-(+)-terc-butilsulfonamida, en presencia de un ácido de Lewis, tal como, por ejemplo, alcóxido de titanio (IV), más particularmente etóxido de titanio (IV) en un solvente, tal como éter, por ejemplo éter dietílico o más particularmente tetrahidrofurano.

La conversión de la sulfinil-imina **B2** en el éster de sulfonamida **B3** se produce estereoselectivamente por el grupo director quiral, tal como describen Tang y Ellman. La sulfinil-imina **B2** puede hacerse reaccionar en una reacción de Reformatsky con un enolato de cinc generado a partir de, por ejemplo, bromodifluoroacetato de alquilo, en particular

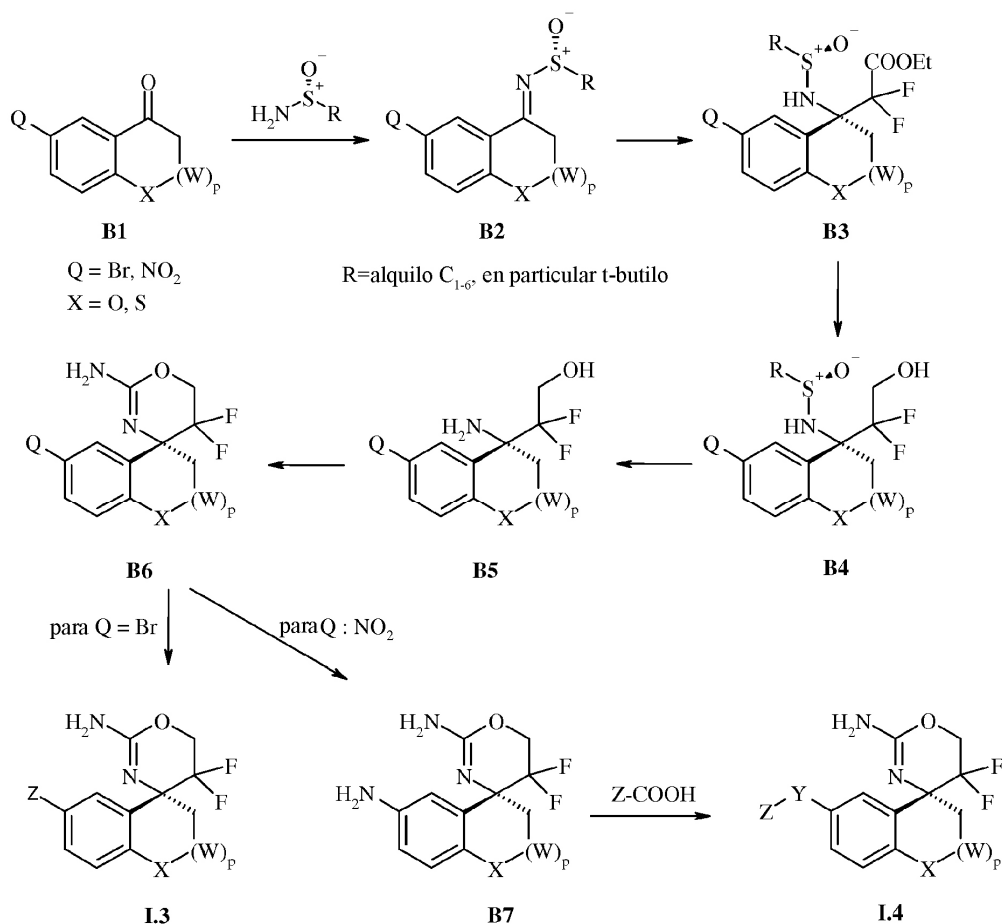
bromodifluoroacetato de etilo y cinc en polvo activado a una temperatura de entre la ambiente y una temperatura elevada, en particular de entre 23°C y 60°C en un solvente tal como un éter, por ejemplo éter dietílico, o más particularmente tetrahidrofurano.

5 El alcohol de fórmula **B4** puede prepararse mediante la reducción de un éster etílico de fórmula **B3** con un hidruro de álcali, en particular borohidruro de litio o hidruro de litio-aluminio, en un solvente tal como un éter, por ejemplo éter dietílico o más particularmente tetrahidrofurano.

10 La hidrólisis del grupo director quiral en el alcohol de la sulfamida de fórmula **B4**, para proporcionar el aminoalcohol de fórmula **B5** puede llevarse a cabo con un ácido mineral, por ejemplo ácido sulfúrico o en particular ácido clorhídrico, en un solvente tal como un éter, por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano o más particularmente 1,4-dioxano.

15 La aminooxazina de fórmula **B6** puede prepararse mediante la reacción de un aminoalcohol de fórmula **B5** con bromuro de cianógeno en un solvente tal como un alcohol, en particular etanol.

20 La reducción de derivados de fórmula **B6**, en la que Q es un grupo nitro, para proporcionar anilinas de fórmula **B7** puede llevarse a cabo mediante hidrogenación utilizando un catalizador, tal como paladio sobre carbono, en solventes próticos, tales como alcoholes, en particular etanol o metanol.



Esquema B: síntesis de compuestos de fórmulas **I.3** e **I.4**.

25 Las aminas diana de fórmula **I.3** pueden prepararse mediante acoplamiento cruzado catalizado por paladio entre compuestos de fórmula **B6** y derivados de fórmula Z-R^a, en la que R^a presenta el significado de un ácido o éster borónico bajo condiciones (acoplamiento de Suzuki-Miyaura) conocidas por el experto en la materia.

Pueden prepararse amidas diana de fórmula **I.4** mediante acoplamiento selectivo de anilinas de fórmula **B7** y un ácido carboxílico de fórmula Z-COOH, con hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio

(DMTMM) como agente de condensación en un solvente tal como metanol.

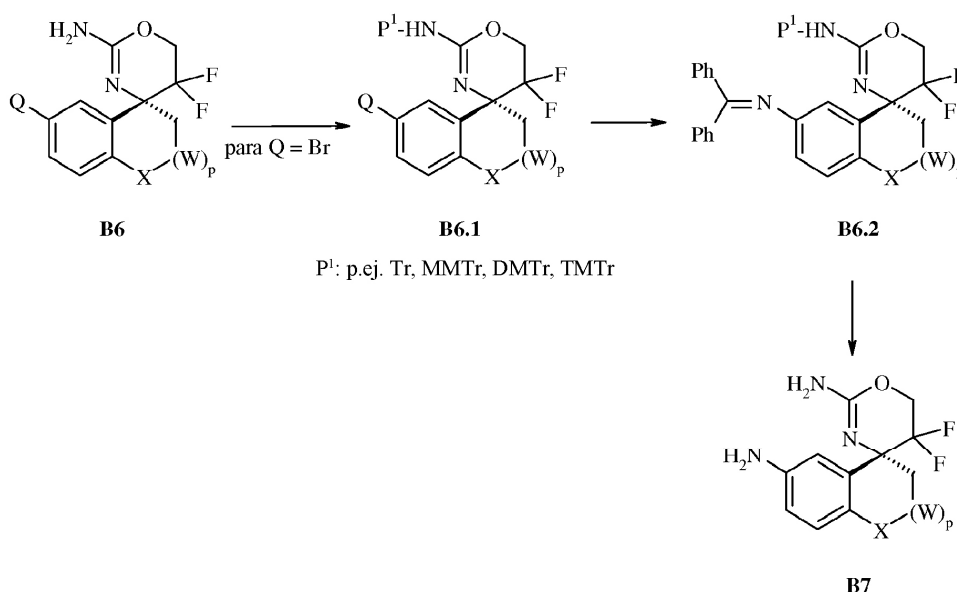
Pueden prepararse amidas diana de fórmula **I.3** ó **I.4**, en las que X es SO₂, a partir de compuestos de fórmula **I.3** ó **I.4**, en la que X es S, mediante oxidación en solventes inertes a temperaturas de entre 0°C y la temperatura ambiente, utilizando, por ejemplo, peroxomonosulfato potásico como el agente oxidante.

Alternativamente, pueden prepararse anilinas de fórmula **B7** mediante intermediarios N-protegidos, tal como se ilustra en el Esquema B.1.

La protección del grupo amino en compuestos de fórmula **A6**, en la que Q es bromo, para producir bromuros de arilo de fórmula **B6.1** puede llevarse a cabo con cloruros de triarilmetilo, tales como cloruro de trifenilmetilo (Tr-Cl), cloruro de p-metoxifenildifenilmetilo (MMTr-Cl), cloruro de di(p-metoxifenil)fenilmetilo (DMTr-Cl) o cloruro de tri(p-metoxifenil)metilo (TMTr-Cl), particularmente DMTr-Cl, bajo condiciones básicas, por ejemplo en presencia de una amina, tal como trietilamina o diisopropilemina, en un solvente clorado, tal como diclorometano o cloroformo, a temperaturas de entre 0°C y la temperatura ambiente.

Los bromuros de arilo de fórmula **B6.1** pueden hacerse reaccionar con equivalentes de amonio, tal como benzofenona-imina, en presencia de un catalizador metal de transición adecuado, tal como bis(dibencilidenacetona)paladio (0) ((dba)₂Pd) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) ((dba)₃Pd₂) y un ligando adecuado, tal como rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil(rac-BINAP), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-PHOS), o 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (t-Bu X-PHOS), en presencia de una base, tal como terc-butoxido sódico, fosfato potásico o carbonato de cesio, en un solvente adecuado, tal como tolueno o 1,4-dioxano, bajo una atmósfera inerte, tal como nitrógeno o argón, a temperaturas de entre 80°C y 110°C, con el fin de producir compuestos de fórmula **B6.2**.

La desprotección de ambos grupos amino en compuestos de fórmula **B6.2** puede conseguirse mediante un procedimiento en un solo reactor, en primer lugar haciéndolos reaccionar con un ácido orgánico fuerte, tal como ácido trifluoroacético, en solventes clorados, tales como diclorometano o cloroformo, bajo condiciones anhidras a temperaturas de entre 0°C y la temperatura ambiente, para cortar el grupo P¹. A continuación, la adición de agua para cortar la benzofenona-imina y la reacción a temperatura ambiente producen diaminas de fórmula **B7**.



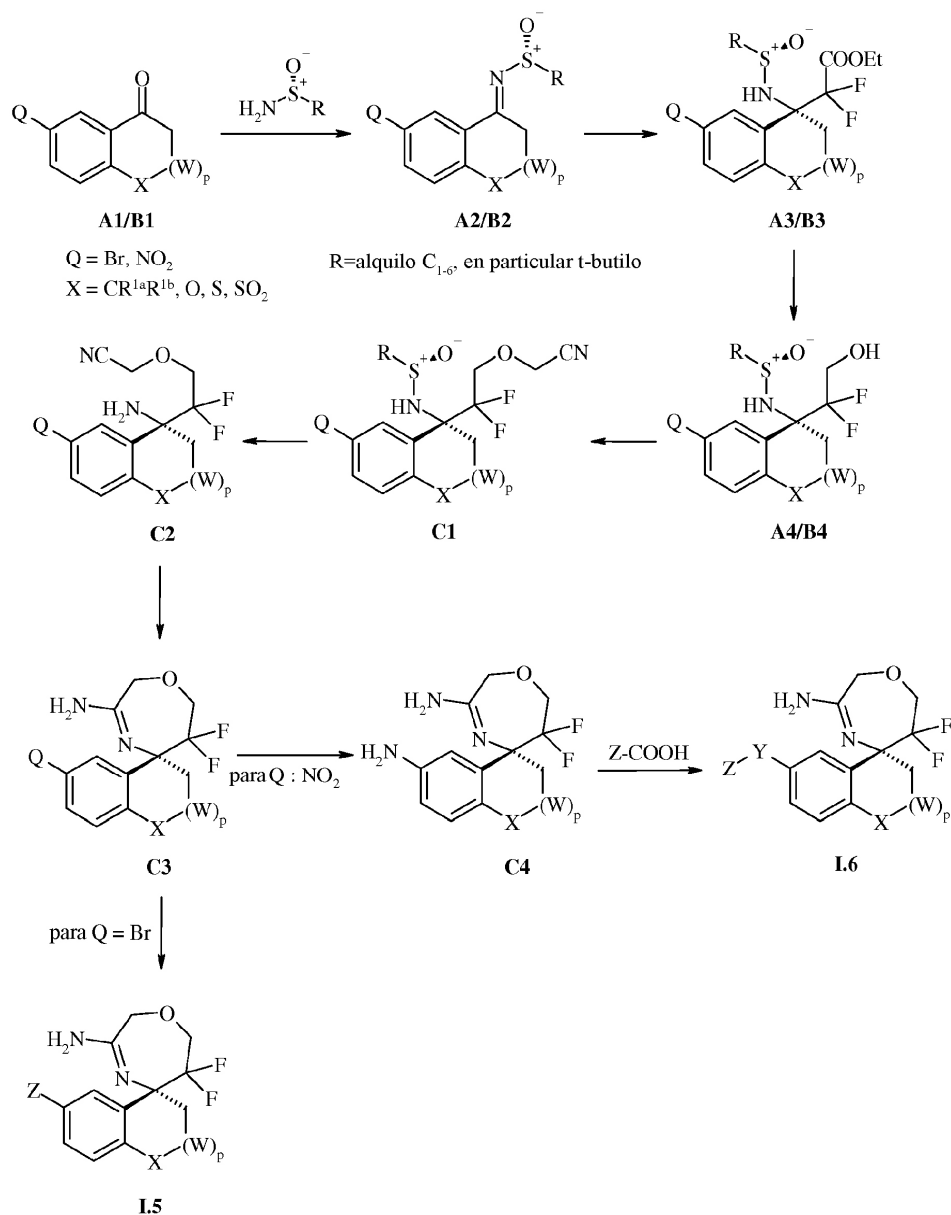
Esquema B.1: síntesis alternativa de intermediarios anilina de fórmula **B7**.

La alquilación de alcoholes de fórmula **A4** ó **B4** en nitrilos de fórmula **C1** puede llevarse a cabo con una base débil adecuada, particularmente óxido de plata (I), en un solvente tal como tetrahidrofurano o diclorometano, más particularmente diclorometano, en presencia de un catalizador de alquilación, tal como yoduro de tetra-butilamonio.

La hidrólisis del grupo director quiral en nitrilos de fórmula **C1**, para proporcionar aminonitrilos de fórmula **C2** puede llevarse a cabo con un ácido mineral, por ejemplo ácido sulfúrico o en particular ácido clorhídrico, en un solvente tal como un éter, por ejemplo éter dietílico o más particularmente 1,4-dioxano.

Las aminooxacepinas de fórmula **C3** pueden prepararse mediante la reacción de aminonitrilos de fórmula **C2** y trimetil-aluminio en un solvente tal como xileno o tolueno, en particular tolueno.

La reducción de derivados de fórmula **C3**, en la que Q es un grupo nitro, para proporcionar anilinas de fórmula **C4** puede llevarse a cabo mediante hidrogenación utilizando un catalizador, tal como paladio sobre carbono, en solventes próticos, tales como alcoholes, en particular etanol o metanol.



Esquema C: síntesis de compuestos de fórmulas I.5 e I.6.

10 Las aminas diana de fórmula **I.5** pueden prepararse mediante acoplamiento cruzado catalizado por paladio entre compuestos de fórmula **C3** y derivados de fórmula Z-R^a, en la que R^a presenta el significado de un ácido o éster borónico bajo condiciones (acoplamiento de Suzuki-Miyaura) conocidas por el experto en la materia.

15 Pueden prepararse amidas diana de fórmula **I.6** mediante acoplamiento selectivo de anilinas de fórmula **C4** y un ácido carboxílico de fórmula Z-COOH, con hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazín-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM) como agente de condensación en un solvente tal como metanol.

Las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes con ácidos pueden obtenerse mediante métodos

estándares conocidos por el experto en la materia, por ejemplo mediante disolución del compuesto de fórmula I en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano o tetrahidrofurano (THF) y la adición de una cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos habitualmente pueden aislarse mediante filtración o mediante cromatografía. La conversión de un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable con una base puede llevarse a cabo mediante tratamiento de dicho compuesto con dicha base. Un posible método para formar dicha sal es, por ejemplo, mediante adición de 1/n equivalentes de una sal básica, tal como, por ejemplo, $M(OH)_n$, en la que M=cación metal o amonio y n=número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un solvente adecuado (por ejemplo etanol, mezcla de etanol y agua, mezcla de tetrahidrofurano y agua) y eliminación del solvente mediante evaporación o liofilización. Son sales particulares el hidrocloreuro, el formato y el trifluoroacetato.

En la medida en que su preparación no se describe en los ejemplos, los compuestos de fórmula I, así como todos los productos intermediarios, pueden prepararse según métodos análogos o según los métodos proporcionados en la presente memoria. Los materiales de partida se encuentran disponibles comercialmente, son conocidos de la técnica o pueden prepararse mediante métodos conocidos de la técnica o análogamente a los mismos.

Se apreciará que los compuestos de fórmula general I en la presente invención pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de conversión de vuelta al compuesto parental in vivo.

Ensayos farmacológicos

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables presentan propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención están asociados a la inhibición de la actividad de BACE1 y/o de BACE2. Se investigaron los compuestos según la prueba proporcionada a continuación en la presente memoria.

Ensayo celular de reducción de A β :

a) Se utilizaron células HEK293 humanas que se encontraban establemente transfectadas con un vector que expresaba ADNc del gen wt de la APP humana (APP695) para evaluar la potencia de los compuestos en un ensayo celular. Las células se sembraron en placas de microtitulación de 96 pocillos en medio de cultivo celular (Iscove más suero de feto bovino al 10% (v/v), glutamina, penicilina/estreptomicina) hasta una confluencia de aproximadamente 80% y se añadieron los compuestos a una concentración 10x en 1/10 de volumen de medio sin FCS que contenía DMSO al 8% (la concentración final de DMSO se mantuvo a 0,8% v/v). Tras incubar durante 18 a 20 h a 37°C y 5% de CO₂ en un incubador humidificado, se recolectó el sobrenadante del cultivo para la determinación de las concentraciones de A β 40. Se recubrieron placas ELISA de 96 pocillos (por ejemplo Nunc MaxiSorb) con anticuerpo monoclonal que reconoce específicamente el extremo C-terminal de A β 40 (Brockhaus et al., NeuroReport 9:1481-1486, 1998). Tras bloquear los sitios de unión no específicos con, por ejemplo, BSA al 1% y lavar, se añadieron los sobrenadantes de cultivo en diluciones adecuadas conjuntamente con un anticuerpo de detección A β acoplado a peroxidasa de rábano picante (por ejemplo anticuerpo 4G8, Senetek, Maryland Heights, MO) y se incubaron durante 5 a 7 h. A continuación, los pocillos de la placa de microtitulación se lavaron extensivamente con solución salina tamponada con Tris que contenía Tween-20 al 0,05% y se reveló el ensayo con tetrametilbencidina/H₂O₂ en tampón de ácido cítrico. Tras detener la reacción con un volumen de H₂SO₄ 1 N, se midió la reacción en un lector ELISA a 450 nm de longitud de onda. Las concentraciones de A β en los sobrenadantes de cultivo se calcularon a partir de una curva estándar obtenida con cantidades conocidas de péptido A β puro.

b) Alternativamente, puede utilizarse el ensayo Abeta 40 AlphaLISA. Las células HEK293 APP se sembraron en placas de microtitulación de 96 pocillos en medio de cultivo celular (de Iscove más suero de feto bovino al 10% (v/v), penicilina/estreptomicina) hasta una confluencia de aproximadamente 80% y se añadieron los compuestos a una concentración 3x en 1/3 de volumen de medio de cultivo (la concentración final de DMSO se mantuvo a 1% v/v). Tras incubar durante 18 a 20 h a 37°C y 5% de CO₂ en un incubador humidificado, se recolectaron los sobrenadantes de cultivo para la determinación de las concentraciones de A β 40 utilizando el kit de amiloide beta 1-40 humano (de alta especificidad) de Perkin-Elmer (nº de cat. AL275C).

En una placa Optiplat-384 blanca de Perkin-Elmer (nº de cat. 6007290), se combinaron 2 µl de sobrenadantes de cultivo con 2 µl de una mezcla de perlas aceptoras 10X AlphaLISA anti-hA β + anticuerpo anti-A β 1-40 biotinilado (50 µg/ml/5 nM). Tras la incubación a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadieron 16 µl de una preparación 1,25 X de perlas donantes con estreptavidina (SA) (25 µg/ml) y se incubaron durante 30 minutos en la oscuridad. A continuación, se registró la emisión lumínica a 615 nm utilizando un lector EnVision-Alpha. Se calcularon los niveles de A β 40 en los sobrenadantes de cultivo como porcentaje de la señal máxima (células tratadas con DMSO al 1% sin inhibidor). Se calcularon los valores de IC₅₀ utilizando el software Excel XLfit.

Ensayo de la inhibición de BACE mediante la medición del corte celular de TMEM27:

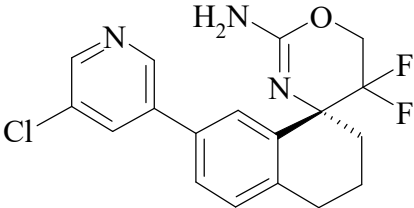
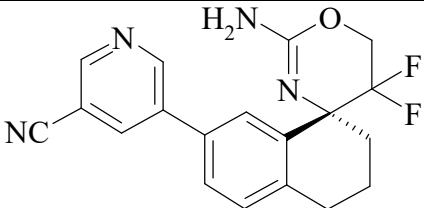
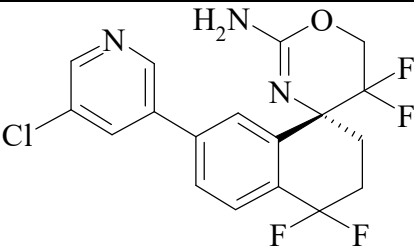
El ensayo utiliza el principio de inhibición del corte de TMEM27 humano por la BACE2 celular endógena en la línea celular de rata Ins1e y el desprendimiento a partir de la superficie celular al medio de cultivo, seguido de la detección en un ensayo ELISA. La inhibición de BACE2 evita el corte y desprendimiento de una manera dependiente de la dosis.

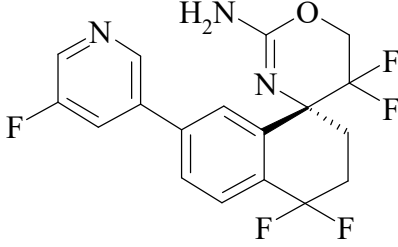
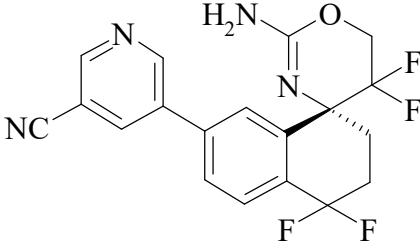
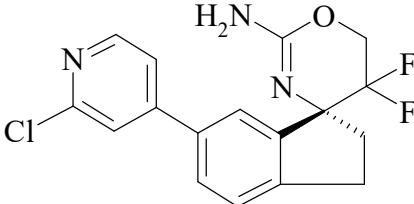
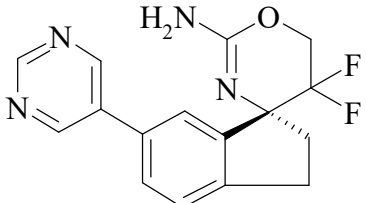
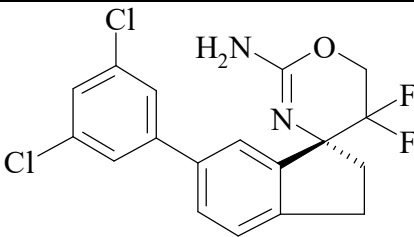
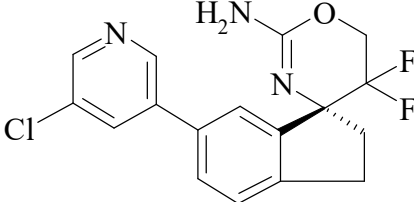
Las líneas celulares estables "INS-TMEM27" representan una línea celular derivada de INS1e con expresión inducible (utilizando el sistema TetON) de hTMEM27 de longitud completa de una manera dependiente de doxiciclina. Las células se cultivaron durante todo el experimento en RPMI1640 + Glutamax (Invitrogen) penicilina/estreptomicina, suero de feto bovino al 10%, piruvato 100 mM, beta-mercaptoetanol 5 mM, 100 microgramos/ml de G418 y 100 microgramos/ml de higromicina y se cultivaron en cultivo adherente a 37°C en un incubador de cultivos celulares de CO₂ estándar.

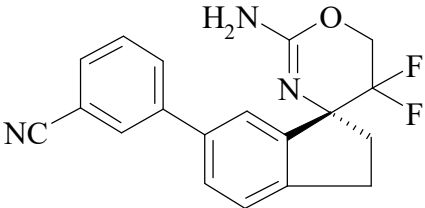
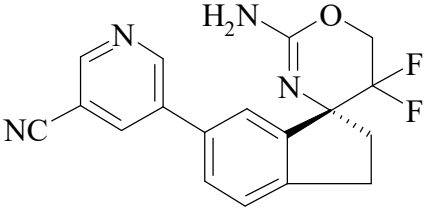
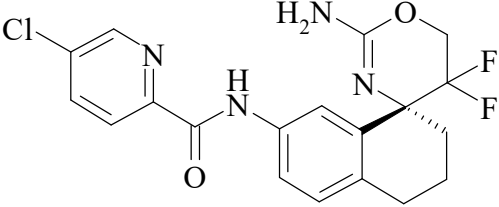
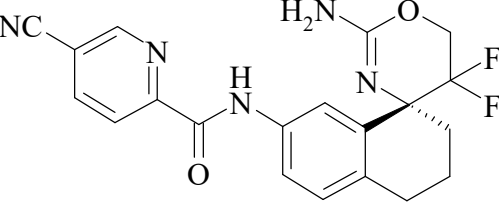
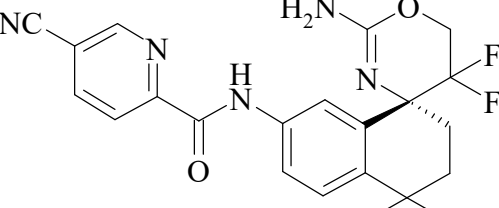
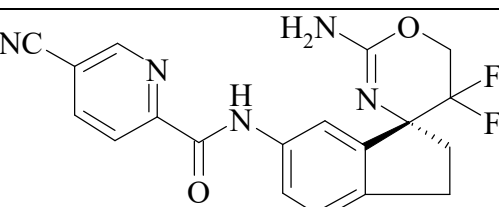
Se sembraron las células INS-TMEM27 en placas de 96 pocillos. Tras 2 días en cultivo, se añadió inhibidor de BACE2 en un intervalo de concentraciones según requería el ensayo tras unas dos horas adicionales, se añadió doxiciclina hasta una concentración final de 500 ng/ml. Se incubaron las células durante 46 horas adicionales y se recolectó el sobrenadante para la detección del TMEM27 desprendido.

Se utilizó un ensayo ELISA (utilizando una pareja de anticuerpos de ratón anti-TMEM27 humano, inducidos contra el dominio extracelular de TMEM27) para la detección de TMEM27 en el medio de cultivo. Se calculó un EC₅₀ de la inhibición de BACE2 utilizando la lectura de ELISA para cada concentración de inhibidor con el software de ajuste a curva estándar, tal como XLFit para el programa de hoja de cálculo Excel.

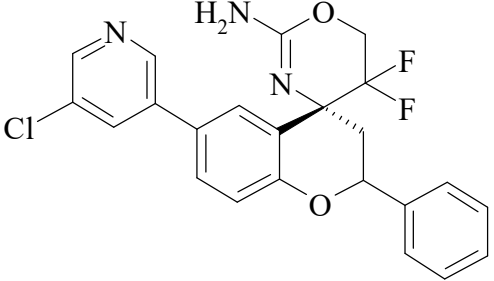
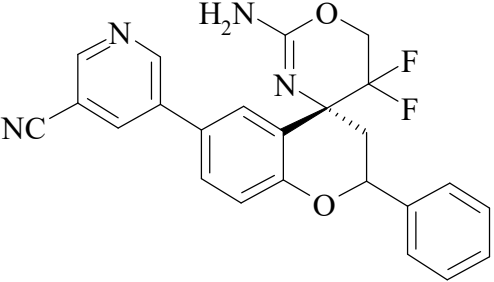
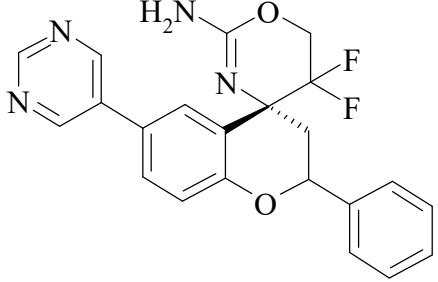
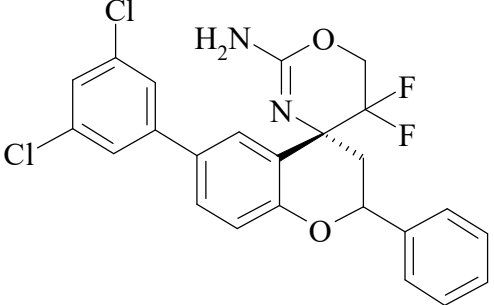
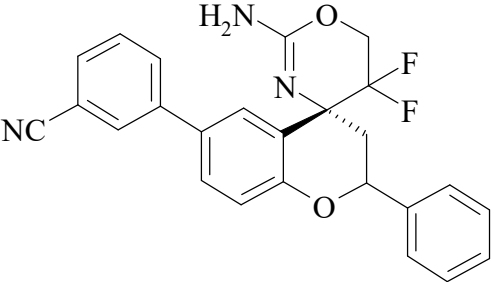
Tabla 1: valores de IC₅₀ de ejemplos seleccionados, ^{a)} y ^{b)} indican el ensayo celular respectivo utilizado

Exam.	Estructura	IC ₅₀ Aβ40 act. cel. de BACE1 [μM]	IC ₅₀ act. cel. de BACE2 [μM]
1		0,100 ^{a)}	0,543
2		0,080 ^{a)}	0,526
3		2,550 ^{a)}	-

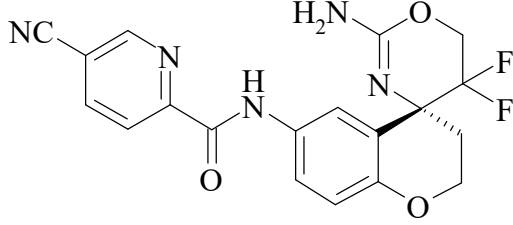
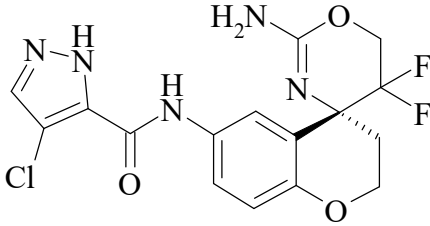
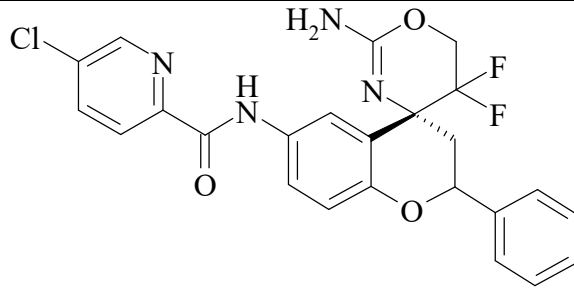
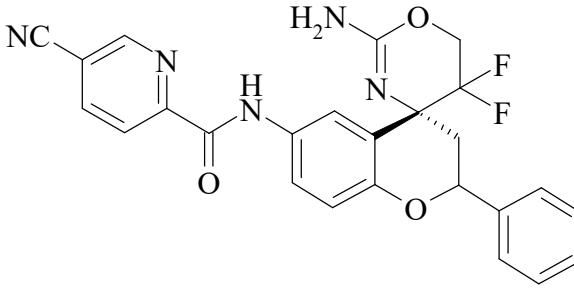
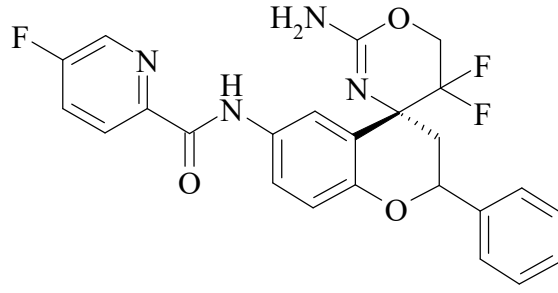
Exam.	Estructura	IC ₅₀ Aβ ₄₀ act. cel. de BACE1 [μM]	IC ₅₀ act. cel. de BACE2 [μM]
4		5,690 ^{a)}	-
5		2,770 ^{a)}	-
6		1,360 ^{a)}	-
7		2,370 ^{a)}	-
8		2,450 ^{a)}	2,730
9		0,790 ^{a)}	3,580

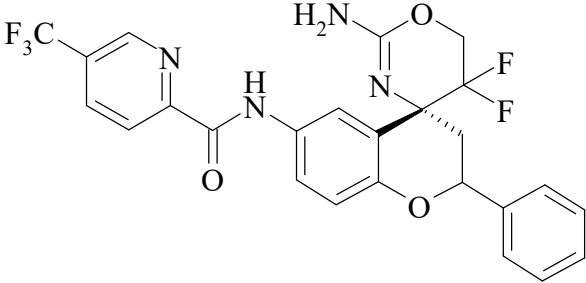
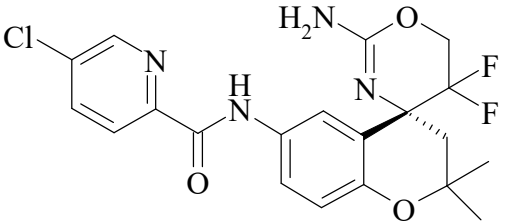
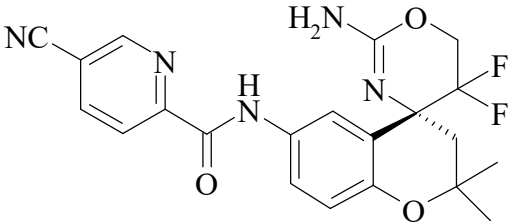
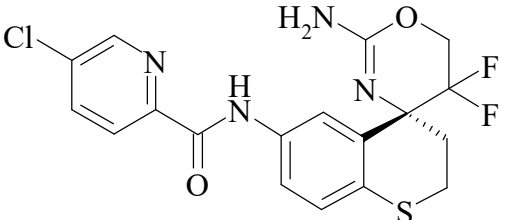
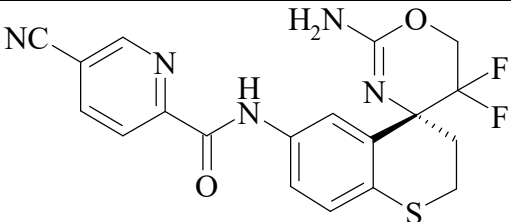
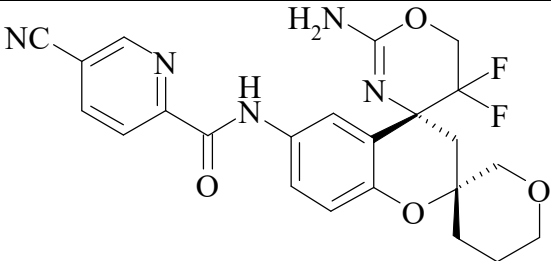
Exam.	Estructura	IC ₅₀ Aβ40 act. cel. de BACE1 [μM]	IC ₅₀ act. cel. de BACE2 [μM]
10		0,960 ^{a)}	-
11		3,380 ^{b)}	-
12		0,022 ^{a)}	-
13		0,005 ^{a)}	0,116
14		1,110 ^{a)}	13,034
15		0,510 ^{a)}	-

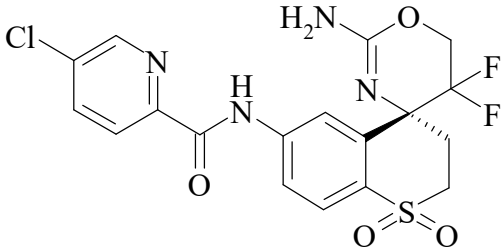
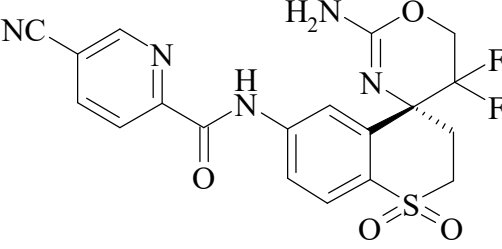
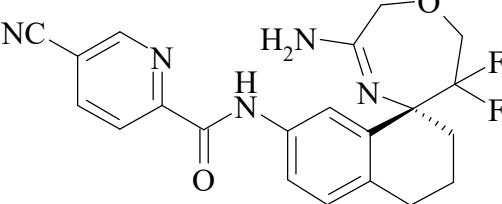
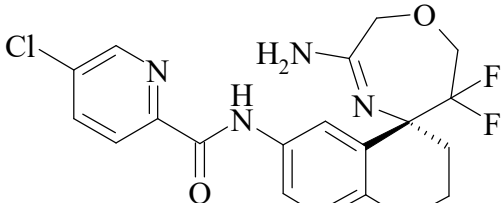
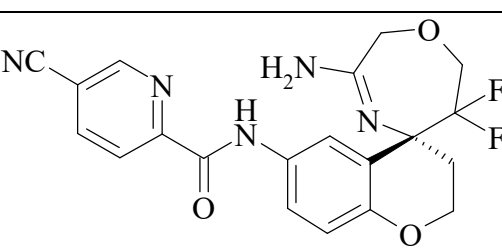
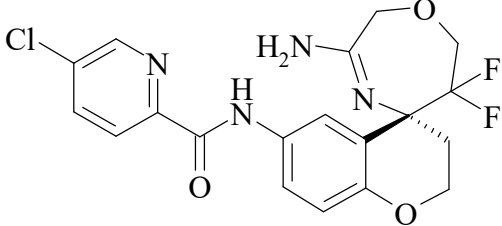
Exam.	Estructura	IC ₅₀ Aβ40 act. cel. de BACE1 [μM]	IC ₅₀ act. cel. de BACE2 [μM]
16		2,490 ^{a)}	-
18		0,660 ^{a)}	-
19		0,380 ^{a)}	0,124
20		2,020 ^{a)}	3,995
21		5,140 ^{a)}	-
22		2,780 ^{a)}	0,926

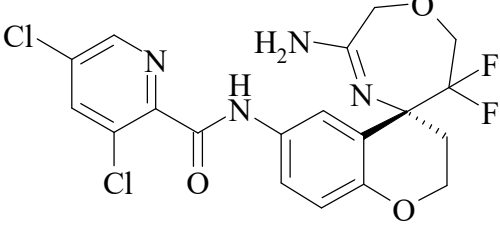
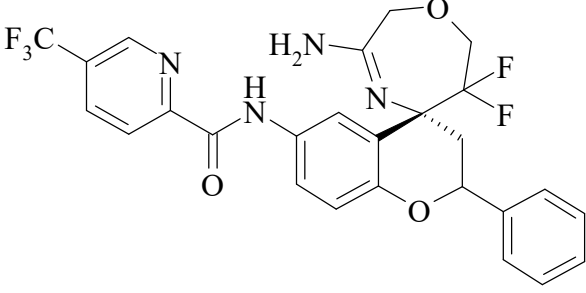
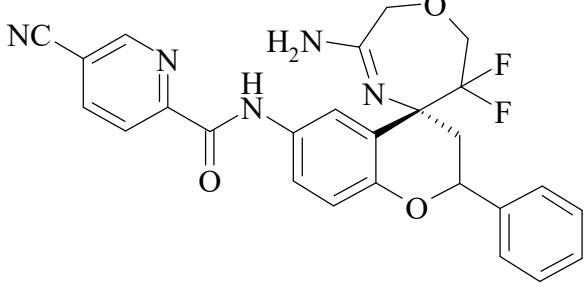
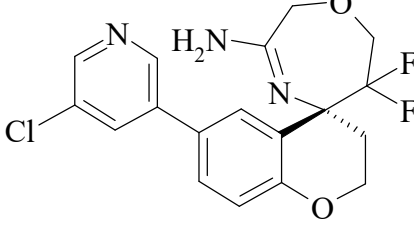
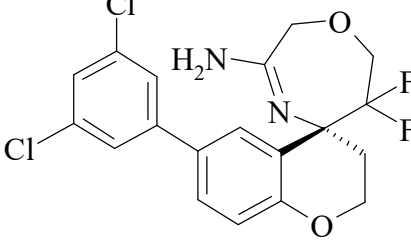
Exam.	Estructura	IC ₅₀ Aβ40 act. cel. de BACE1 [μM]	IC ₅₀ act. cel. de BACE2 [μM]
23		0,420 ^{a)}	-
24		0,098 ^{a)}	-
25		1,580 ^{a)}	-
26		2,868 ^{a)}	-
27		0,260 ^{a)}	-

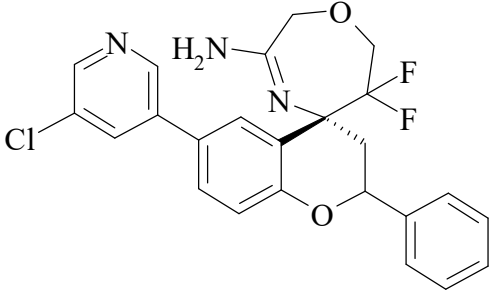
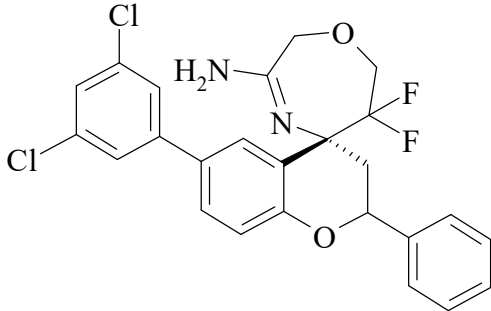
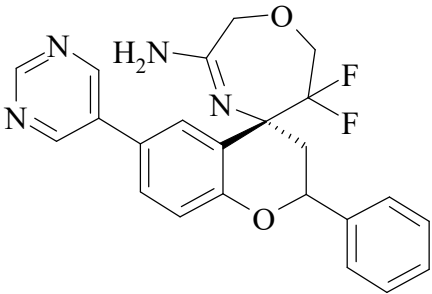
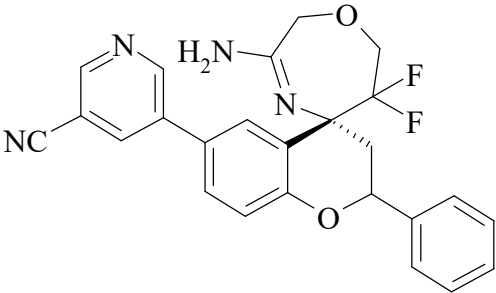
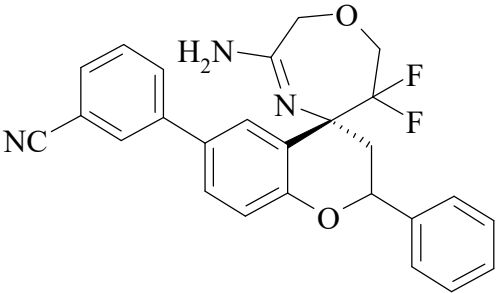
Exam.	Estructura	IC ₅₀ Aβ40 act. cel. de BACE1 [μM]	IC ₅₀ act. cel. de BACE2 [μM]
28		2,530 ^{a)}	-
29		4,430 ^{b)}	-
30		6,580 ^{b)}	-
31		9,000 ^{b)}	-
32		0,676 ^{a)}	1,947
33		0,360 ^{a)}	0,986

Exam.	Estructura	IC ₅₀ Aβ40 act. cel. de BACE1 [μM]	IC ₅₀ act. cel. de BACE2 [μM]
34		0,080 ^{a)}	1,924
35		1,250 ^{a)}	-
36		0,195 ^{a)}	-
37		0,070 ^{a)}	-
38		0,510 ^{a)}	-

Exam.	Estructura	IC ₅₀ Aβ40 act. cel. de BACE1 [μM]	IC ₅₀ act. cel. de BACE2 [μM]
39		0,280 ^{a)}	-
40		2,260 ^{a)}	-
41		0,230 ^{a)}	-
42		0,035 ^{a)}	0,438
43		0,010 ^{a)}	0,148
44		5,172 ^{b)}	-

Exam.	Estructura	IC ₅₀ Aβ40 act. cel. de BACE1 [μM]	IC ₅₀ act. cel. de BACE2 [μM]
45		6,960 ^{a)}	-
46		3,400 ^{a)}	-
47		0,240 ^{a)}	-
48		0,450 ^{a)}	-
49		0,830 ^{a)}	-
50		2,130 ^{a)}	-

Exam.	Estructura	IC ₅₀ Aβ40 act. cel. de BACE1 [μM]	IC ₅₀ act. cel. de BACE2 [μM]
51		1,691 ^{a)}	5,866
52		3,380 ^{a)}	-
53		0,470 ^{a)}	-
54		1,160 ^{a)}	-
55		3,830 ^{a)}	10,525

Exam.	Estructura	IC ₅₀ Aβ ₄₀ act. cel. de BACE1 [μM]	IC ₅₀ act. cel. de BACE2 [μM]
56		2,100 ^{a)}	-
57		6,280 ^{a)}	-
58		1,290 ^{a)}	-
59		0,340 ^{a)}	-
60		1,040 ^{a)}	-

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como sustancias terapéuticamente activas, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también puede llevarse a cabo por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones para inyección.

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden procesarse con portadores inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Puede utilizarse, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales y similares, como dichos portadores para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Son portadores adecuados para cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y similares. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, sin embargo, habitualmente no se requieren portadores en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Son portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Son portadores adecuados para supositorios, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener, además, sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales como conservantes, solubilizadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes enmascaradores o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La presente invención proporciona además medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador terapéuticamente inerte, al igual que un procedimiento para su producción, que comprende reunir uno o más compuestos de fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, otra u otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica conjuntamente con uno o más portadores terapéuticamente inertes.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y evidentemente se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis para los adultos puede variar entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1.000 mg al día de un compuesto de fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse como dosis única o en dosis divididas y, además, también puede excederse el límite superior en el caso de que ello se considere indicado.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención sin limitarla, ya que son meramente representativos de la misma. Las preparaciones farmacéuticas contienen convenientemente aproximadamente 1 a 500 mg, particularmente 1 a 100 mg, de un compuesto de fórmula I. Son ejemplos de composiciones según la invención:

Ejemplo A

Se prepararon tabletas de la composición siguiente del modo habitual:

Tabla 2: posible composición de tableta

ingrediente	mg/tableta			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Celulosa microcristalina	30	30	30	450
Estearato de magnesio	1	1	1	1
Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50°C.
3. Pasar los gránulos por equipos de molienda adecuados.

4. Añadir el ingrediente 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Ejemplo B-1

- 5 Se prepararon cápsulas que presentaban la composición siguiente:

Tabla 3: posible composición de ingredientes de cápsula

ingrediente	mg/cápsula			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
Lactosa hidratada	159	123	148	-
Almidón de maíz	25	35	40	70
Talco	10	15	10	25
Estearato de magnesio	1	2	2	5
Total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

- 10
1. Mezclar los ingredientes 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
 2. Añadir los ingredientes 4 y 5 mezclar durante 3 minutos.
 3. Utilizar para rellenar cápsulas adecuadas.
- 15 El compuesto de fórmula I, la lactosa y el almidón de maíz en primer lugar se mezclan en un mezclador y después en un aparato triturador. Se devuelve la mezcla al mezclador, se añade talco a la misma y se mezcla uniformemente. Se rellenan cápsulas adecuadas, por ejemplo cápsulas de gelatina dura, con la mezcla utilizando un aparato.

Ejemplo B-2

- 20 Se prepararon cápsulas de gelatina blanda con la composición siguiente:

Tabla 4: posible composición de ingredientes de cápsula de gelatina blanda

ingrediente	mg/cápsula
Compuesto de fórmula I	5
Cera amarilla	8
Aceite de soja hidrogenado	8
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34
Aceite de soja	110
Total	165

- 25 Tabla 5: posible composición de cápsula de gelatina blanda

ingrediente	mg/cápsula
Gelatina	75
Glicerol al 85%	32
Karion 83	8 (materia seca)
Dióxido de titanio	0,4
Óxido de hierro amarillo	1,1
Total	116,5

Procedimiento de fabricación

- 30 Se disolvió el compuesto de fórmula I en una fusión caliente de los demás ingredientes y se utilizó la mezcla para rellenar cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se trataron siguiendo los procedimientos habituales.

Ejemplo C

Se prepararon supositorios que presentaban la composición siguiente:

5

Tabla 6: posible composición de supositorio

ingrediente	mg/sup.
Compuesto de fórmula I	15
Masa de supositorio	1285
Total	1300

Procedimiento de fabricación

10

Se fundió la masa de supositorio en un recipiente de vidrio o acero, se mezcló uniformemente y se enfrió a 45°C. A continuación, se añadió a la misma el compuesto de fórmula I en forma de polvos finos y se agitó hasta su total dispersión. Se vertió la mezcla en moldes de supositorio del tamaño adecuado, y se dejó enfriar; a continuación, se sacaron los supositorios de los moldes y se empaquetaron individualmente en papel encerado o lámina metálica.

Ejemplo D

15

Se prepararon soluciones para inyección con la composición siguiente:

Tabla 7: posible composición de solución para inyección

ingrediente	mg/solución para inyección.
Compuesto de fórmula I	3
Polietilenglicol 400	150
ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
agua para soluciones para inyección	hasta 1,0 ml

20

Procedimiento de fabricación

Se disolvió el compuesto de fórmula I en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). Se ajustó el pH a 5,0 con ácido acético. El volumen se ajustó a 1,0 ml mediante la adición de la cantidad residual de agua. Se filtró la solución, se utilizó para rellenar viales utilizando un exceso apropiado y se esterizaron.

25

Ejemplo E

Se prepararon sobres con la composición siguiente:

30

Tabla 8: posible composición de sobre

ingrediente	mg/sobre
Compuesto de fórmula I	50
Lactosa, polvos finos	1015
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400
Carboximetilcelulosa sódica	14
Polivinilpirrolidona K30	10
Estearato de magnesio	10
Aditivos saborizantes	1
Total	2500

Procedimiento de fabricación

35

Se mezcló el compuesto de fórmula I con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y se granuló con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcló con estearato de magnesio y los aditivos saborizantes y se rellenaron sobres con el mismo.

Parte experimental

40

Los ejemplos siguientes se proporcionan a título ilustrativo de la invención. No deben considerarse limitativos del alcance de la invención, sino meramente representativos de la misma.

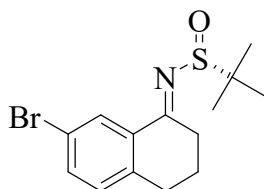
EM: se midieron los espectros de masas (EM) mediante el método de pulverización iónica positiva o negativa (PIP o PIN) en un SCIEX API 300 Perkin-Elmer o mediante el método de impacto de electrones (EI, 70 eV) en un espectrómetro Finnigan MAT SSQ 7000.

5 Síntesis del intermediario sulfinil-imina A2

Procedimiento general

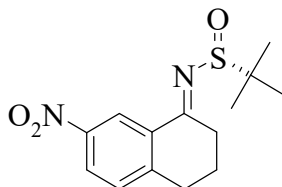
10 A una solución de la (R)-(+)-terc-butilsulfonamida (66 mmoles) en tetrahidrofurano (350 ml) se añadió posteriormente la cetona **A1** (72,6 mmoles) y etóxido de titanio (IV) (132 mmoles) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió a 22°C, se trató con solución hipersalina (400 ml), la suspensión se agitó durante 10 minutos y se filtró sobre Dicalite®. Se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice utilizando ciclohexano/acetato de etilo como eluyente, proporcionando la sulfinil-imina A2 pura.

15 Intermediario A2.1 (X = -CR^{1a}, R^{1b}; R^{1a}, R^{1b} = H; W = -CR^{2a}, R^{2b}; R^{2a}, R^{2b} = H; p = 1)



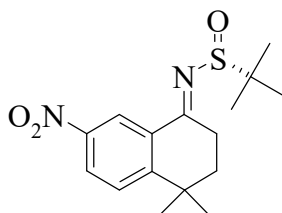
20 Partiendo de 7-bromo-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona {CAS[32281-97-3]} (intermediario **A1.1**), se obtuvo el producto [7-bromo-3,4-dihidro-2H-naftalén-(1E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propán-2-sulfínico (rendimiento: 64%) en forma de un sólido amarillo. EM (PIP): m/z = 328,1 [M+H]⁺ y 329,9 [M+2+H]⁺.

25 Intermediario A2.1 (X = -CR^{1a}, R^{1b}; R^{1a}, R^{1b} = H; W = -CR^{2a}, R^{2b}; R^{2a}, R^{2b} = H; p = 1)



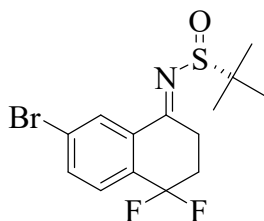
30 Partiendo de 7-nitro-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona {CAS[40353-34-2]} (intermediario **A1.2**), se obtuvo el producto [7-nitro-3,4-dihidro-2H-naftalén-(1E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propán-2-sulfínico (rendimiento de 62%) en forma de un sólido amarillo.

Intermediario A2.3 (X = -CR^{1a}, R^{1b}; R^{1a}, R^{1b} = CH₃; W = -CR^{2a}, R^{2b}; R^{2a}, R^{2b} = H; p = 1)



35 Partiendo de 4,4-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona (WO03095430) (intermediario **A1.3**), se obtuvo el producto [4,4-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-naftalén-(1E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propán-2-sulfínico (rendimiento de 66%) en forma de un sólido amarillo. EM (PIP): m/z = 323,5 [M+H]⁺.

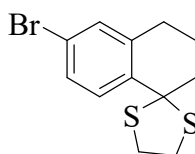
40 Intermediario A2.4 (X = -CR^{1a}, R^{1b}; R^{1a}, R^{1b} = F; W = -CR^{2a}, R^{2b}; R^{2a}, R^{2b} = H; p = 1)



Partiendo de 7-bromo-4,4-difluoro-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona (intermediario **A1.4**), se obtuvo el producto [7-bromo-4,4-difluoro-3,4-dihidro-2H-naftalén-(1E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propán-2-sulfínico (rendimiento de 97%) en forma de un sólido marrón pálido. EM (PIP): $m/z = 365,9 [M+H]^+$.

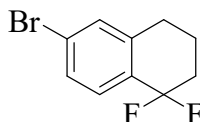
Se obtuvo 7-bromo-4,4-difluoro-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona (intermediario **A1.4**) de la manera siguiente:

a) 6'-Bromo-3',4'-dihidro-2'H-spiro[[1,3]ditiolán-2,1'-naftaleno]



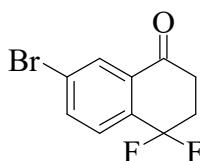
Una solución de 6-bromo-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona (CAS[66361-67-9]) (0,9 g, 4,00 mmoles) en diclorometano (8 ml) se enfrió a 0°C y se trató con 1,2-etanoditiol (769 mg, 686 µl, 8,00 mmoles) y trifluoroeterato de boro (284 mg, 247 µl, 2,00 mmoles). La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Para el tratamiento final, la mezcla de reacción se vertió en una solución de hidróxido sódico (1 N), seguido de la extracción con diclorometano (40 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo=100:0 a 70:30 como el eluyente. El 6'-bromo-3',4'-dihidro-2'H-spiro[[1,3]ditiolán-2,1'-naftaleno] (1,06 g, rendimiento de 88%) se obtuvo en forma de un aceite rojo pálido.

b) 6-Bromo-1,1-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno



Una suspensión de N-yodosuccinimida (1,78 g, 7,9 mmoles) en diclorometano (15 ml) se enfrió a -70°C. Se añadió gota a gota hidrogenofluoruro-piridina (1,57 g, 1,42 ml, 15,8 mmoles). Una solución fría (-70°C) de 6'-bromo-3',4'-dihidro-2'H-spiro[[1,3]ditiolán-2,1'-naftaleno] (1,19 g, 3,95 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota y la suspensión blanca se tornó marrón. La mezcla se agitó a -70°C durante 15 minutos. Para el tratamiento final, se vertió la solución rojo oscuro en una mezcla de hexano (50 ml) y diclorometano (10 ml). La solución de color oscuro en primer lugar se pasó por una capa de gel de sílice, seguido de una capa de una fase de sílice-NH₂ y Dicalite®. La solución incolora resultante se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo=100:0 a 90:10 como el eluyente. El 6-bromo-1,1-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno (668 mg, rendimiento de 68%) se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido.

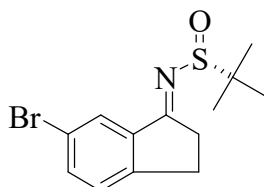
c) 7-Bromo-4,4-difluoro-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona



Una solución de 6-bromo-1,1-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno (691 mg, 2,8 mmoles) en terc-butanol (7 ml). Se añadieron una solución de dihidrogenofosfato potásico (769 mg, 5,59 mmoles) en agua (2 ml) y una solución de

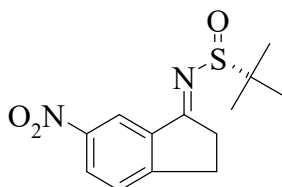
heptahidrato de fosfato sódico (1,51 g, 5,59 mmoles) en agua (2 ml). A continuación, se añadió permanganato potásico (670 mg, 4,2 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Para el tratamiento final, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se separó la capa orgánica, se lavó con agua (10 ml) y solución hipersalina (10 ml), y finalmente se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo=100:0 a 80:20 como el eluyente. El 7-bromo-4,4-difluoro-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona (515 mg, rendimiento de 71 %) se obtuvo en forma de un aceite incoloro.

Intermediario A2.5 ($X = -CR^{1a}, R^{1b}$; $R^{1a}, R^{1b} = H$; $p = 0$)



Partiendo de 6-bromo-indán-1-ona {CAS[14548-39-1]} (intermediario **A1.5**), se obtuvo el producto [6-bromo-indán-(1E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (rendimiento de 34%) en forma de un sólido amarillo. EM (PIP): $m/z = 314,2$ $[M+H]^+$.

Intermediario A2.6 ($X = -CR^{1a}, R^{1b}$; $R^{1a}, R^{1b} = H$; $p = 0$)



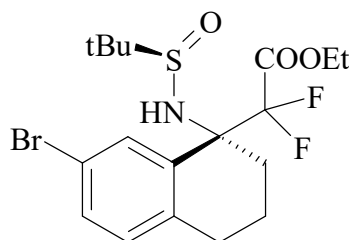
Partiendo de 6-nitro-indán-1-ona {CAS[24623-24-3]} (intermediario **A1.6**), se obtuvo el producto [6-nitro-indán-(1E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (rendimiento de 51%) en forma de un semisólido negruzco. EM (PIP): $m/z = 281,0$ $[M+H]^+$.

Síntesis de los intermediarios ésteres de sulfinamida A3

Procedimiento general (mediante reacción de Reformatsky)

En un aparato seco se calentó una suspensión de cinc en polvo recién activado (1,63 g, 24,9 mmoles) en tetrahidrofurano seco (70 ml) bajo una atmósfera inerte bajo reflujo. Se añadió una solución de la sulfinil-imina **A2** (24,9 mmoles) y el bromoacetato (24,9 mmoles) en tetrahidrofurano seco (15 ml) gota a gota durante un periodo de 15 minutos y la suspensión se calentó bajo reflujo durante 5 h (5 horas). La mezcla fría se dividió entre una solución acuosa saturada de cloruro amónico y acetato de etilo; la capa orgánica se secó y se evaporó. El material en bruto se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano/acetato de etilo como el eluyente, proporcionando el éster de sulfinamida A3.

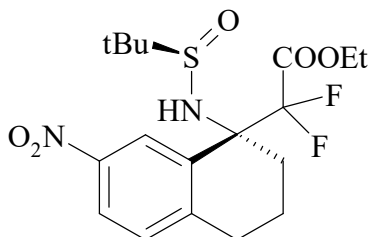
Intermediario A3.1



Partiendo de [7-bromo-3,4-dihidro-2H-naftalén-(1E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **A2.1**), se obtuvo el producto etil-éster de ácido [(R)-7-bromo-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-

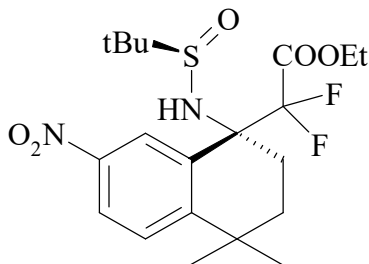
1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il]-difluoroacético (rendimiento de 90%) en forma de un aceite marrón pálido. EM (PIP): $m/z = 452,1 [M+H]^+$ y $454,1 [M+2+H]^+$.

Intermediario A3.2



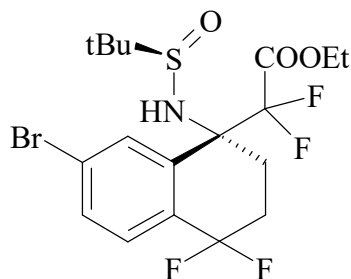
Partiendo de [7-nitro-3,4-dihidro-2H-naftalén-(1E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **A2.2**), se obtuvo el producto etil-éster de ácido difluoro-[(R)-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il]-acético (rendimiento de 83%) en forma de un aceite amarillo. EM (PIP): $m/z = 419,2 [M+H]^+$.

Intermediario A3.3

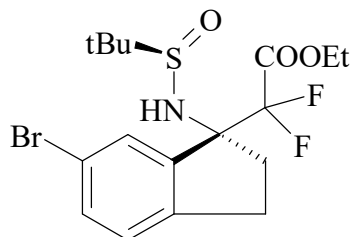


Partiendo de [4,4-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-naftalén-(1E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **A2.3**), se obtuvo el producto etil-éster de ácido [(R)-4,4-dimetil-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il]-difluoro-acético (rendimiento de 73%) en forma de un aceite amarillo. EM (PIP): $m/z = 447,5 [M+H]^+$.

Intermediario A3.4



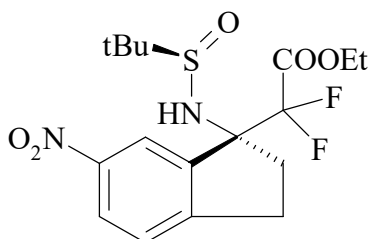
Partiendo de [7-bromo-4,4-difluoro-3,4-dihidro-2H-naftalén-(1E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **A2.4**) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo, se obtuvo el producto etil-éster de ácido [(R)-7-bromo-4,4-difluoro-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il]-difluoro-acético (rendimiento de 58%) en forma de un aceite marrón. EM (PIP): $m/z = 488,1 [M+H]^+$ y $490,0 [M+H]^+$.

Intermediario A3.5

- 5 Partiendo de [6-bromo-indán-(1E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **A2.5**), se obtuvo el producto etil-éster de ácido [(R)-6-bromo-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-indán-1-il]-difluoroacético (rendimiento de 43%) en forma de un sólido marrón oscuro. EM (PIP): $m/z = 438,0$ $[M+H]^+$.

Intermediario A3.6

10



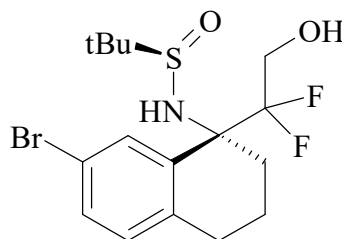
- 15 Partiendo de [6-nitro-indán-(1E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **A2.6**), se obtuvo el producto etil-éster de ácido difluoro-[(R)-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-6-nitro-indán-1-il]-acético (rendimiento de 60%) en forma de un semisólido negruzco. EM (PIP): $m/z = 405,0$ $[M+H]^+$.

Síntesis de los intermediarios alcoholes sulfinamida A4Procedimiento general

20

Una solución del éster de sulfinamida A3 (12,7 mmoles) en tetrahidrofurano seco (50 ml) se trató a 0°C con borohidruro de litio (25,3 mmoles) y se continuó la agitación a 0°C durante 4 h. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de ácido acético (2 ml) y agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice utilizando una mezcla de n-heptano y acetato de etilo como eluyente, proporcionando el intermediario puro alcohol sulfinamida A4.

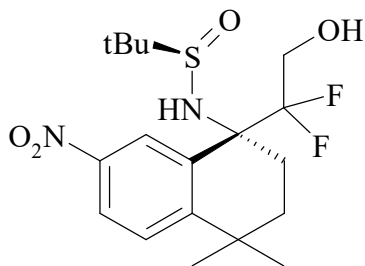
25

Intermediario A4.1

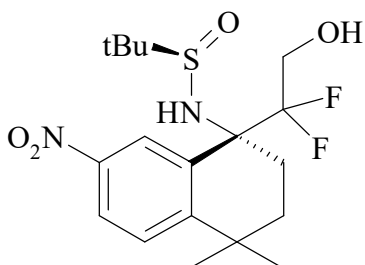
30

Partiendo de etil-éster de ácido [(R)-7-bromo-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il]-difluoroacético (intermediario **A3.1**), se obtuvo el producto [(R)-7-bromo-1-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (rendimiento de 45%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): $m/z = 410,1$ $[M+H]^+$ y $412,1$ $[M+2+H]^+$.

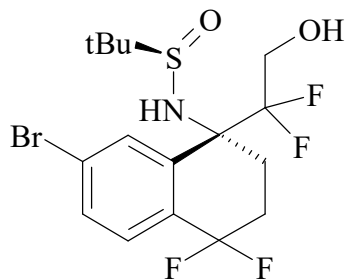
35

Intermediario A4.2

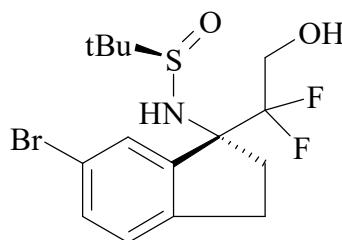
- 5 Partiendo de etil-éster de ácido [(R)-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il]-acético (intermediario **A3.2**), se obtuvo el producto [(R)-1-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (rendimiento de 92%) en forma de un sólido marrón. EM (PIP): $m/z = 377,4 [M+H]^+$.

10 Intermediario A4.3

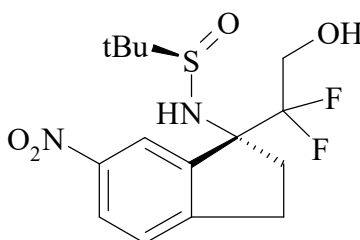
- 15 Partiendo de etil-éster de ácido [(R)-4,4-dimetil-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il]-difluoroacético (intermediario **A3.3**), se obtuvo el producto [(R)-1-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-4,4-dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (rendimiento de 50%) en forma de un sólido marrón pálido. EM (PIP): $m/z = 405,5 [M+H]^+$.

20 Intermediario A4.4

- 25 Partiendo de etil-éster de ácido [(R)-7-bromo-4,4-difluoro-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il]-difluoroacético (intermediario **A3.4**), se obtuvo el producto [(R)-7-bromo-1-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (rendimiento de 100%) en forma de una espuma gris. EM (PIP): $m/z = 446,0 [M+H]^+$ y $447,9 [M+H]^+$.

Intermediario A4.5

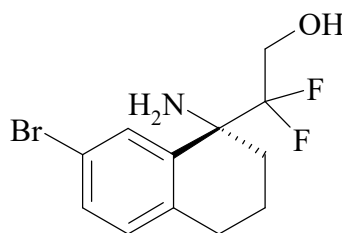
5 Partiendo de etil-éster de ácido [(R)-6-bromo-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-indán-1-il]-difluoroacético (intermediario **A3.5**), se obtuvo el producto [(R)-6-bromo-1-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-indán-1-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (rendimiento de 77%) en forma de un sólido marrón oscuro. EM (PIP): $m/z = 395,8$ $[M+H]^+$.

Intermediario A4.6

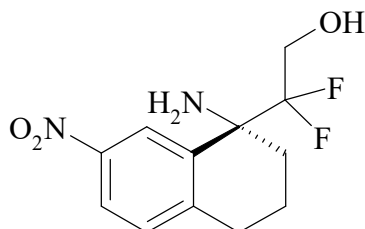
10 Partiendo de etil-éster de ácido difluoro-[(R)-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-6-nitro-indán-1-il]-acético (intermediario **A3.6**), se obtuvo el producto [(R)-1-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-6-nitro-indán-1-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (rendimiento de 84%) en forma de un sólido marrón oscuro. EM (PIP): $m/z = 363,2$ $[M+H]^+$.

Síntesis de los intermediarios aminoalcoholes A5Procedimiento general:

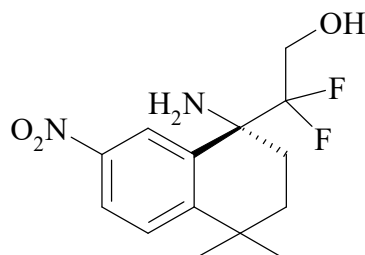
20 Una solución de los alcoholes sulfinamida **A4** (10,3 mmoles) en metanol o en tetrahidrofurano (30 a 60 ml) se trató con una solución de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 M, 10 a 13 ml) y se continuó la agitación a 23°C durante 2 a 18 h. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y una solución acuosa de carbonato sódico (2 M), la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía en sílice utilizando una mezcla de n-heptano y acetato de etilo como eluyente, proporcionando los aminoalcoholes puros **A5**.

Intermediario A5.1

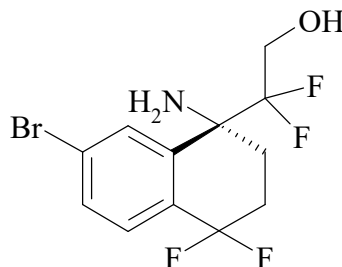
30 Partiendo de [(R)-7-bromo-1-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **A4.1**) se obtuvo el producto 2-((R)-1-amino-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-2,2-difluoroetanol (rendimiento de 25%) en forma de una goma amarillo pálido. EM (PIP): $m/z = 306,0$ $[M+H]^+$ y $308,1$ $[M+2+H]^+$.

Intermediario A5.2

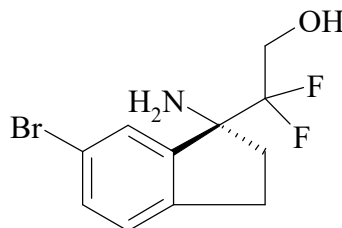
- 5 Partiendo de [(R)-1-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **A4.2**) se obtuvo el producto 2-((R)-1-amino-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-2,2-difluoroetanol (rendimiento de 74%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM (PIN): $m/z = 271,3$ $[M-H]^+$.

Intermediario A5.3

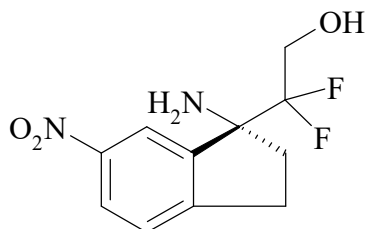
- 10 Partiendo de [(R)-1-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-4,4-dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **A4.3**) se obtuvo el producto 2-((R)-1-amino-4,4-dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-2,2-difluoroetanol (rendimiento de 49%) en forma de una espuma blanquecina. EM (PIP): $m/z = 301,4$ $[M+H]^+$.

Intermediario A5.4

- 20 Partiendo de [(R)-7-bromo-1-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **A4.4**) se obtuvo el producto 2-((R)-1-amino-7-bromo-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-2,2-difluoroetanol (rendimiento de 44%) en forma de un aceite amarillo. EM (PIP): $m/z = 342,0$ $[M+H]^+$ y $344,0$ $[M+2+H]^+$.

Intermediario A5.5

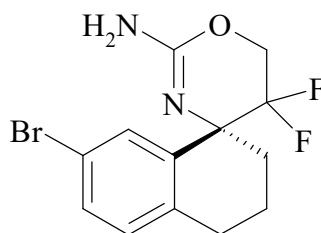
- 25 Partiendo de [(R)-6-bromo-1-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-indán-1-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **A4.5**) se obtuvo el producto 2-((R)-1-amino-6-bromo-indán-1-il)-2,2-difluoroetanol (rendimiento de 81%) en forma de un sólido marrón oscuro. EM (PIP): $m/z = 291,0$ $[M+H]^+$.

Intermediario A5.6

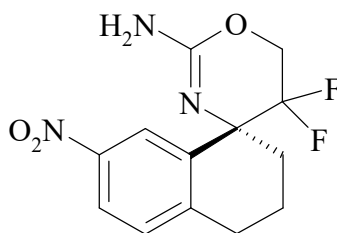
5 Partiendo de [(R)-1-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-6-nitro-indán-1-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **A4.6**) se obtuvo el producto 2-((R)-1-amino-6-nitro-indán-1-il)-2,2-difluoroetanol (rendimiento de 70%) en forma de un sólido marrón oscuro. EM (PIP): $m/z = 258,9 [M+H]^+$.

Síntesis de los intermediarios aminooxacinas A610 Procedimiento general

Se cargó un tubo seco con una mezcla del aminoalcohol **A5** (18,8 mmoles), bromuro de cianógeno (33,9 mmoles) y etanol (61 ml). Se selló el tubo y se calentó a 90°C durante 16 horas. Para el tratamiento final, la mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo (150 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (50 ml). Se separó la capa acuosa y se reextrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina (50 ml), después se agruparon y se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida. El producto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

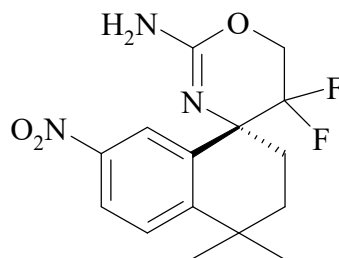
20 Intermediario A6.1

25 Partiendo de 2-((R)-1-amino-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il)-2,2-difluoro-etanol (intermediario **A5.1**), se obtuvo el producto (R)-7-bromo-5',5'-difluoro-3,4,5,6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (rendimiento de 50%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): $m/z = 331,0 [M+H]^+$ y $333,0 [M+2+H]^+$.

Intermediario A6.2

30 Partiendo de 2-((R)-1-amino-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il)-2,2-difluoro-etanol (intermediario **A5.2**), se obtuvo el producto (R)-5',5'-difluoro-7-nitro-3,4,5,6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (rendimiento de 62%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): $m/z = 298,2 [M+H]^+$.

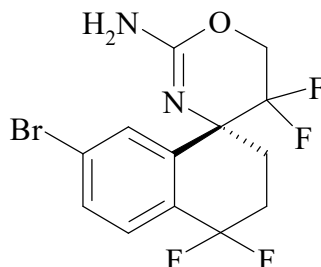
35

Intermediario A6.3

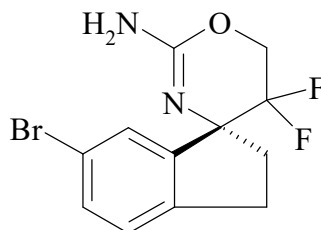
- 5 Partiendo de 2-((R)-1-amino-4,4-dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il)-2,2-difluoro-etanol (intermediario **A5.3**), se obtuvo el producto (R)-5',5'-difluoro-4,4-dimetil-7-nitro-3,4,5,6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (rendimiento de 51%) en forma de una goma amarillo pálido. EM (PIP): $m/z = 326,5 [M+H]^+$.

Intermediario A6.4

10



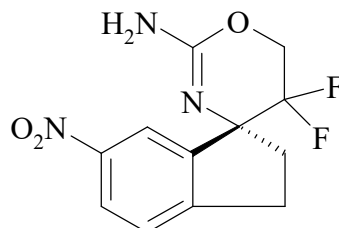
- 15 Partiendo de 2-((R)-1-amino-7-bromo-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il)-2,2-difluoro-etanol (intermediario **A5.4**), se obtuvo el producto (R)-7-bromo-4,4,5,5'-tetrafluoro-3,4,5,6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (rendimiento de 65%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): $m/z = 366,9 [M+H]^+$ y $369,0 [M+H]^+$.

Intermediario A6.5

- 20 Partiendo de 2-((R)-1-amino-6-bromo-indán-1-il)-2,2-difluoro-etanol (intermediario **A5.5**), se obtuvo el producto (R)-6-bromo-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (rendimiento de 64%) en forma de un sólido blanquecino. EM (PIP): $m/z = 346,8 [M+H]^+$.

Intermediario A6.6

25



a) (R)-1-(1,1-Difluoro-2-hidroxietil)-6-nitroindán-1-il-cianamida

Una mezcla de 2-((R)-1-amino-6-nitroindán-1-il)-2,2-difluoroetanol (intermediario **A5.6**) (1,6 g, 6,2 mmoles) y acetato sódico (1,54 g, 18,6 mmoles) en etanol (30 ml) se calentó a 40°C. A continuación, la mezcla se trató con bromuro de cianógeno (724 mg, 6,82 mmoles) y se dejó bajo agitación a 40°C durante 16 horas. La eliminación del solvente a presión reducida, seguido de la purificación del material en bruto resultante mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando una mezcla 3:2 de hexano y acetato de etilo como el eluyente rindió (R)-1-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-6-nitro-indán-1-il-cianamida (800 mg, rendimiento de 42%) en forma de sólido pegajoso incoloro. EM (PIP): $m/z = 284,0$ $[M+H]^+$.

b) (R)-5',5'-Difluoro-6-nitro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina

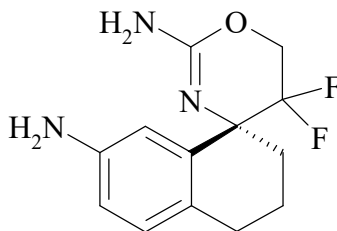
En un tubo, se trató una solución de (R)-1-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-6-nitro-indán-1-il-cianamida (1,0 g, 3,55 mmoles) en metanol (10 ml) con hidróxido amónico (al 25% en agua, 3 ml). Se selló el tubo y se calentó a 90°C durante 16 horas. Para el tratamiento final, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (NH-Biotage) utilizando una mezcla 95:5 de diclorometano y metanol como el eluyente. Se obtuvo (R)-5',5'-difluoro-6-nitro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (500 mg, rendimiento de 50%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): $m/z = 283,4$ $[M+H]^+$.

Síntesis de los intermediarios anilina A7

Procedimiento general

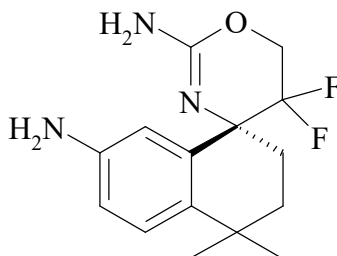
Una solución de la nitro-oxacina **A6** (3 mmoles) en etanol (31 ml) se hidrogenó a presión atmosférica utilizando paladio (al 10% sobre carbono) (159 mg, 150 μ moles) como el catalizador. Tras 90 minutos se había completado la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre una capa de Dicalit, que se lavó con etanol (3x20 ml). Las soluciones agrupadas de etanol se evaporaron a presión reducida. El producto se utilizó en la etapa sin purificación adicional.

Intermediario A7.1



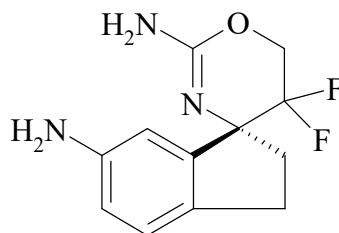
Partiendo de (R)-5',5'-difluoro-7-nitro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **A6.2**), se obtuvo el producto (R)-5',5'-difluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacina]-2',7-diamina (rendimiento de 58%) en forma de un sólido marrón pálido. EM (PIP): $m/z = 268,3$ $[M+H]^+$.

Intermediario A7.2



Partiendo de (R)-5',5'-difluoro-4,4-dimetil-7-nitro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **A6.3**), se obtuvo el producto (R)-5',5'-difluoro-4,4-dimetil-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacina]-2',7-diamina (rendimiento de 88%) en forma de una espuma amarillo pálido. EM (PIP): $m/z = 296,4$ $[M+H]^+$.

Intermediario A7.3



- 5 Partiendo de (R)-5',5'-difluoro-6-nitro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **A6.6**), se obtuvo el producto (R)-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacina]-2',6-diamina (rendimiento de 75%) en forma de un líquido pegajoso amarillo. EM (PIP): $m/z = 254,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 1

10

(R)-7-(5-Cloropiridín-3-il)-5',5'-difluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina

- 15 En un tubo se purgó con argón durante 5 minutos una mezcla de (R)-7-bromo-5',5'-difluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **A6.1**) (35 mg, 106 μ moles), ácido 5-cloropiridín-3-ilborónico (17 mg, 106 μ moles) y carbonato de cesio (138 mg, 423 μ moles) en tetrahidrofurano (2,8 ml) y agua (1,4 ml). A continuación, se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocén]dicloropaldio (II) (3,9 mg, 5,3 μ moles); se selló el tubo y la mezcla se calentó a 80°C durante 25 minutos. Para el tratamiento final, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo=100:0 a 0:100 como el eluyente. Se obtuvo (R)-5-(2'-amino-4,4,5',5'-tetrafluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-7-il)nicotinonitrilo (24 mg, rendimiento de 63%) en forma de un sólido blanquecino. EM (PIP): $m/z = 364,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 2

25

(R)-5-(2'-Amino-5',5'-difluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-7-il)nicotinonitrilo

- 30 De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, la reacción de acoplamiento cruzado de (R)-7-bromo-5',5'-difluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **A6.1**) con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)nicotinonitrilo rindió el compuesto del título (rendimiento de 72%) en forma de un sólido blanquecino. EM (PIP): $m/z = 355,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 3

(R)-7-(5-Cloropiridín-3-il)-4,4',5'-tetrafluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina

- 40 De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, la reacción de acoplamiento cruzado de (R)-7-bromo-4,4',5',5'-tetrafluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **A6.4**) con ácido 5-cloropiridín-3-ilborónico rindió el compuesto del título (rendimiento de 28%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): $m/z = 399,9 [M+H]^+$.

Ejemplo 4

(R)-4,4,5',5'-Tetrafluoro-7-(5-fluoropiridín-3-il)-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina

- 45 De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, la reacción de acoplamiento cruzado de (R)-7-bromo-4,4',5',5'-tetrafluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **A6.4**) con ácido 5-fluoropiridín-3-ilborónico rindió el compuesto del título (rendimiento de 32%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM (PIP): $m/z = 384,0 [M+H]^+$.

50

Ejemplo 5

(R)-5-(2'-Amino-4,4',5',5'-tetrafluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-7-il)nicotinonitrilo

- 55 De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, la reacción de acoplamiento cruzado de (R)-7-bromo-4,4',5',5'-

tetrafluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **A6.4**) con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)nicotinonitrilo rindió el compuesto del título (rendimiento de 51%) en forma de un sólido amarillo. EM (PIP): $m/z = 390,3 [M]^+$.

5 Ejemplo 6

(R)-6-(2-Cloropiridín-4-il)-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina

10 De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, la reacción de acoplamiento cruzado de (R)-6-bromo-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **A6.5**) con ácido 5-cloropiridín-3-ilborónico en una mezcla 3:1 de 1,2-dimetoxietano y agua como el solvente rindió el compuesto del título (rendimiento de 25%) en forma de un sólido blanquecino. EM (PIP): $m/z = 349,8 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 7

(R)-5',5'-Difluoro-6-(pirimidín-5-il)-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina

20 De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, la reacción de acoplamiento cruzado de (R)-6-bromo-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **A6.5**) con ácido pirimidín-5-ilborónico en una mezcla 3:1 de 1,2-dimetoxietano y agua como el solvente rindió el compuesto del título (rendimiento de 19%) en forma de un sólido blanquecino. EM (PIP): $m/z = 317,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 8

25 (R)-6-(3,5-Diclorofenil)-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina

30 De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, la reacción de acoplamiento cruzado de (R)-6-bromo-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **A6.5**) con ácido 3,5-diclorofenilborónico en una mezcla 3:1 de 1,2-dimetoxietano y agua como el solvente rindió el compuesto del título (rendimiento de 15%) en forma de un sólido blanquecino. EM (PIP): $m/z = 382,8 [M+H]^+$.

Ejemplo 9

35 (R)-6-(5-Cloropiridín-3-il)-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina

40 De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, la reacción de acoplamiento cruzado de (R)-6-bromo-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **A6.5**) con ácido 5-cloropiridín-3-ilborónico en una mezcla 3:1 de 1,2-dimetoxietano y agua como el solvente rindió el compuesto del título (rendimiento de 19%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): $m/z = 349,8 [M+H]^+$.

Ejemplo 10

(R)-3-(2'-Amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxacín]-6-il)benzonitrilo

45 De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, la reacción de acoplamiento cruzado de (R)-6-bromo-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **A6.5**) con ácido 3-cianofenilborónico en una mezcla 3:1 de 1,2-dimetoxietano y agua como el solvente rindió el compuesto del título (rendimiento de 10%) en forma de un sólido blanquecino. EM (PIP): $m/z = 340,2 [M+H]^+$.

50 Ejemplo 11

(R)-5-(2'-Amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxacín]-6-il)nicotinonitrilo

55 De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, la reacción de acoplamiento cruzado de (R)-6-bromo-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **A6.5**) con ácido 5-cianopiridín-3-ilborónico en una mezcla 3:1 de 1,2-dimetoxietano y agua como el solvente rindió el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

Procedimiento general para la preparación de amidas de fórmula I.2:

60 Una solución de ácido carboxílico (0,23 mmoles) en metanol (5 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triacín-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM) (80 mg, 0,27 mmoles) y la solución se agitó a 0°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió gota a gota a 0°C mediante una jeringa una solución del intermediario

diamina A8 (0,21 mmoles) en metanol (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 18 a 60 horas. Para el tratamiento final, la mezcla de reacción se vertió en una solución de carbonato sódico (1 M), seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución hipersalina y se secó sobre sulfato sódico. La eliminación del solvente a presión reducida dejó un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice o en una fase de sílice-NH₂ utilizando una mezcla de diclorometano y metanol (0-10%), proporcionando las amidas puras de fórmula I.

Ejemplo 12

(R)-N-(2'-Amino-5',5'-difluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-7-il)-5-cloropicolinamida

La condensación de (R)-5',5'-difluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-2',7-diamina (intermediario **A7.1**) y ácido 5-cloropicolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 42%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): m/z = 407,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

(R)-N-(2'-Amino-5',5'-difluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-7-il)-5-cianopicolinamida

La condensación de (R)-5',5'-difluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-2',7-diamina (intermediario **A7.1**) y ácido 5-cianopicolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 38%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): m/z = 398,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

(R)-N-(2'-Amino-5',5'-difluoro-4,4-dimetil-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-7-il)-5-cianopicolinamida

La condensación de (R)-5',5'-difluoro-4,4-dimetil-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-2',7-diamina (intermediario **A7.2**) y ácido 5-cianopicolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 65%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM (PIP): m/z = 426,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

(R)-N-(2'-Amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxacín]-6-il)-5-cianopicolinamida

La condensación de (R)-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-2',6-diamina (intermediario **A7.3**) y ácido 5-cianopicolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 27%) en forma de un sólido blanquecino. EM (PIP): m/z = 384,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

(R)-N-(2'-Amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxacín]-6-il)-5-cloropicolinamida

La condensación de (R)-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-2',6-diamina (intermediario **A7.3**) y ácido 5-cloropicolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 16%) en forma de un sólido blanquecino. EM (PIP): m/z = 393,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

(R)-N-(2'-Amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxacín]-6-il)-5-fluoropicolinamida

La condensación de (R)-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxacín]-2',6-diamina (intermediario **A7.3**) y ácido 5-fluoropicolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 17%) en forma de un sólido blanquecino. EM (PIP): m/z = 377,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

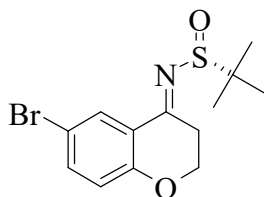
(R)-N-(2'-Amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxacín]-6-il)-5-(trifluorometil)picolinamida

La condensación de (R)-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxacín]-2',6-diamina (intermediario **A7.3**) y ácido 5-(trifluorometil)picolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 15%) en forma de un sólido blanquecino. EM (PIP): m/z = 427,2 [M+H]⁺.

Síntesis de los intermediarios sulfiniliminas B2Procedimiento general

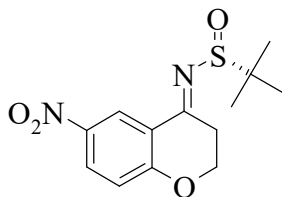
- 5 A una solución de (R)-(+)-terc-butilsulfonamida (66 mmoles) en tetrahidrofurano (350 ml) se añadió seguidamente la cetona **B1** (72,6 mmoles) y etóxido de titanio (IV) (132 mmoles) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió a 22°C, se trató con solución hipersalina (400 ml), la suspensión se agitó durante 10 minutos y se filtró sobre Dicalite®. Se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice utilizando ciclohexano/acetato de etilo como eluyente, proporcionando la sulfinil-imina **B2** pura.

Intermediario B2.1 (X = O; W = -CR^{2a},R^{2b}; R^{2a}, R^{2b} = H; p = 1)



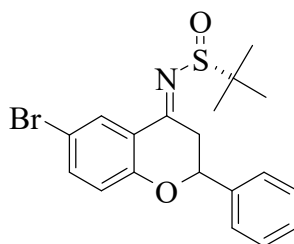
- 15 Partiendo de 6-bromo-cromán-4-ona {CAS[49660-57-3]} (intermediario **B1.1**), se obtuvo el producto [6-bromo-cromán-(4E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (rendimiento de 69%) en forma de un aceite amarillo pálido. EM (PIP): m/z = 332,0 [M+H]⁺.

Intermediario B2.2 (X = O; W = -CR^{2a},R^{2b}; R^{2a}, R^{2b} = H; p = 1)



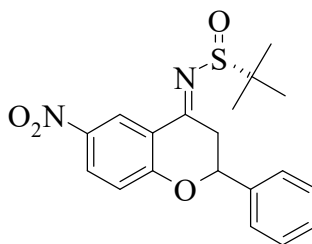
- 25 Partiendo de 6-nitro-cromán-4-ona {CAS[68043-53-8]} (intermediario **B1.2**), se obtuvo el producto [6-nitro-cromán-(4E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (rendimiento de 85%) en forma de un aceite amarillo. EM (PIP): m/z = 297,2 [M+H]⁺.

Intermediario B2.3 (X = O; W = -CR^{2a},R^{2b}; R^{2a} = fenil, R^{2b} = H; p = 1)



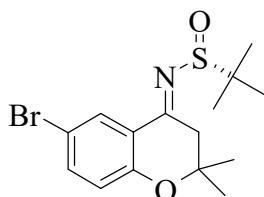
- 35 Partiendo de (RS)-6-bromo-2-fenil-cromán-4-ona {CAS[56414-11-0]; WO2010021680} (intermediario **B1.3**), se obtuvo el producto [(RS)-6-bromo-2-fenil-cromán-(4E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (rendimiento de 64%) en forma de un sólido amarillo. EM (PIP): m/z = 407 [M+H]⁺.

Intermediario B2.4 (X = O; W = -CR^{2a},R^{2b}; R^{2a} = fenil, R^{2b} = H; p = 1)



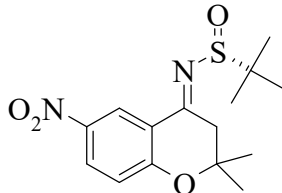
- 5 Partiendo de (RS)-6-nitro-2-fenil-cromán-4-ona {CAS[3034-03-5]} (intermediario **B1.4**), se obtuvo el producto [(RS)-6-nitro-2-fenil-cromán-(4E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (rendimiento de 43%) en forma de un sólido amarillo. EM (PIP): $m/z = 373$ $[M+H]^+$.

Intermediario B2,5 (X = O; W = -CR^{2a},R^{2b}; R^{2a}, R^{2b} = metilo, R^{2b} = H; p = 1)



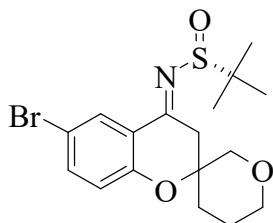
- 10 Partiendo de 6-bromo-2,2-dimetil-cromán-4-ona {CAS[99853-21-1]; WO2010021680} (intermediario **B1.5**), se obtuvo el producto [6-bromo-2,2-dimetil-cromán-(4E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (rendimiento de 55%) en forma de un sólido amarillo. EM (PIP): $m/z = 358,1$ $[M+H]^+$ y $360,2$ $[M+2+H]^+$.

- 15 Intermediario B2,6 (X = O; W = -CR^{2a},R^{2b}; R^{2a}, R^{2b} = metilo, R^{2b} = H; p = 1)



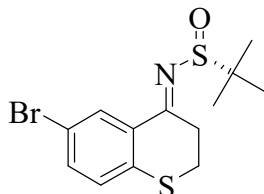
- 20 Partiendo de 2,2-dimetil-6-nitro-cromán-4-ona {CAS[111478-49-01]} (intermediario **B1.6**), se obtuvo el producto [2,2-dimetil-6-nitro-cromán-(4E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (rendimiento de 64%) en forma de un sólido amarillo. EM (PIP): $m/z = 325,2$ $[M+H]^+$.

Intermediario B2,7



- 25 Partiendo de 6-bromo-2',4',5',6'-tetrahidrospiro[cromán-2,3'-pirán]-4-ona {CAS[1212017-68-9]; WO2010021680} (intermediario **B1.7**), se obtuvo el producto (R,E)-N-(6-bromo-2',4',5',6'-tetrahidrospiro[cromán-2,3'-pirán]-4-ilidén)-2-metilpropano-2-sulfínico (rendimiento de 67%) en forma de un sólido amarillo. EM (PIP): $m/z = 400,1$ $[M+H]^+$ y $402,2$ $[M+H]^+$.
- 30

Intermediario B2,8 (X = O; W = -CR^{2a},R^{2b}; R^{2a}, R^{2b} = H; p = 1)



- 5 Partiendo de 6-bromo-tiocromán-4-ona {CAS[13735-13-2]} (intermediario **B1.8**), se obtuvo el producto [6-bromo-tiocromán-(4E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (rendimiento de 73%) en forma de un sólido amarillo. EM (PIP): m/z = 346,0 [M+H]⁺.

Síntesis de los intermediarios ésteres de sulfinamida B3

10

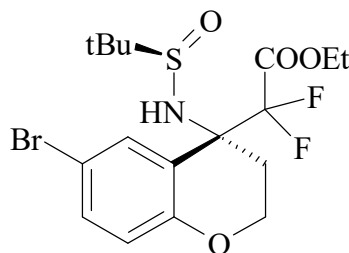
Procedimiento general (mediante reacción de Reformatsky)

15

En un aparato seco se calentó una suspensión de cinc en polvo recién activado (1,63 g, 24,9 mmoles) en tetrahidrofurano seco (70 ml) bajo una atmósfera inerte bajo reflujo. Se añadió una solución de la sulfinil-imina **B2** (24,9 mmoles) y el bromoacetato (24,9 mmoles) en tetrahidrofurano seco (15 ml) gota a gota durante un periodo de 15 minutos y la suspensión se calentó bajo reflujo durante 5 h. La mezcla fría se dividió entre solución acuosa saturada de cloruro amónico y acetato de etilo; la capa orgánica se secó y se evaporó. El material en bruto se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano/acetato de etilo como el eluyente, proporcionando el éster de sulfinamida **B3**.

20

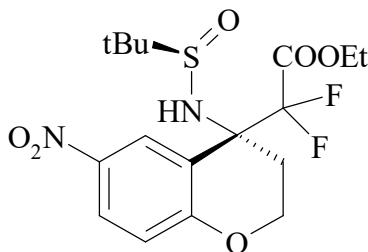
Intermediario B3,1



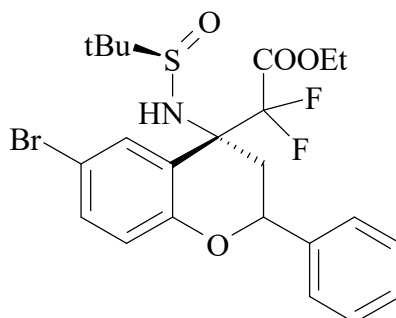
- 25 Partiendo de [6-bromo-cromán-(4E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **B2.1**), se obtuvo el producto etil-éster de ácido [(R)-6-bromo-4-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-cromán-4-il]-difluoroacético (rendimiento de 63%) en forma de un aceite amarillo. EM (PIP): m/z = 456,1 [M+H]⁺.

Intermediario B3,2

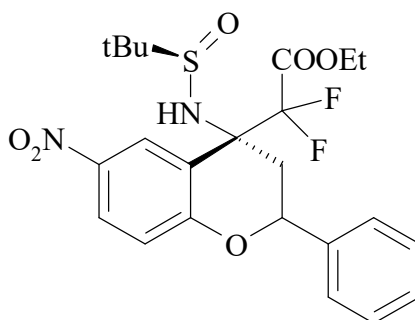
30



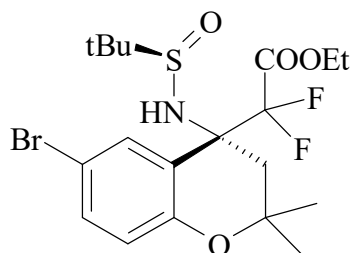
- 35 Partiendo de [6-nitro-cromán-(4E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **B2.2**), se obtuvo el producto etil-éster de ácido difluoro-[(R)-4-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-6-nitro-cromán-4-il]-acético (rendimiento de 52%) en forma de un aceite rojo.

Intermediario B3.3

- 5 Partiendo de [(RS)-6-bromo-2-fenil-cromán-(4E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **B2.3**), se obtuvo el producto etil-éster de ácido [(2RS,4R)-6-bromo-4-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-2-fenil-cromán-4-il]-difluoroacético (rendimiento de 82%) en forma de un sólido amarillo. EM (PIP): $m/z = 532 [M+H]^+$.

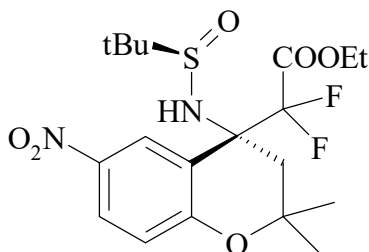
Intermediario B3.4

- 10 Partiendo de [(RS)-6-nitro-2-fenil-cromán-(4E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **B2.4**), se obtuvo el producto etil-éster de ácido [(2RS,4R)-4-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-6-nitro-2-fenil-cromán-4-il]-acético (rendimiento de 42%) en forma de un sólido amarillo. EM (PIP): $m/z = 497 [M+H]^+$.

Intermediario B3.5

- 20 Partiendo de [6-bromo-2,2-dimetil-cromán-(4E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **B2.5**), se obtuvo el producto etil-éster de ácido [(R)-6-bromo-2,2-dimetil-4-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-cromán-4-il]-difluoroacético (rendimiento de 53%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM (PIP): $m/z = 482,2 [M+H]^+$ y $484,3 [M+2+H]^+$.

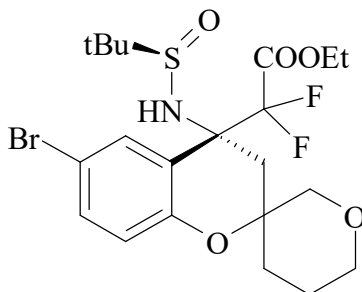
25

Intermediario B3,6

- 5 Partiendo de [2,2-dimetil-6-nitro-cromán-(4E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **B2.6**), se obtuvo el producto etil-éster de ácido [(R)-2,2-dimetil-6-nitro-4-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-cromán-4-il]-difluoroacético (rendimiento de 56%) en forma de un aceite rojo. EM (PIP): $m/z = 449,2 [M+H]^+$.

Intermediario B3,7

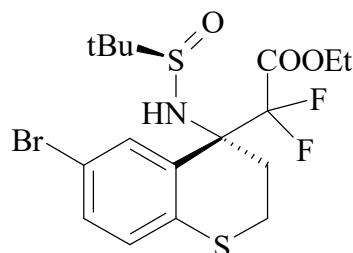
10



- 15 Partiendo de (R,E)-N-(6-bromo-2',4',5',6'-tetrahidrospiro[cromán-2,3'-pirán]-4-ilidén)-2-metilpropano-2-sulfinamida (intermediario **B2.7**), se obtuvo el producto 2-((4R)-6-bromo-4-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2',4',5',6'-tetrahidrospiro[cromán-2,3'-pirán]-4-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (rendimiento de 58%) en forma de una espuma amarillo pálido. EM (PIP): $m/z = 524,2 [M+H]^+$ y $526,1 [M+H]^+$.

Intermediario B3,8

20

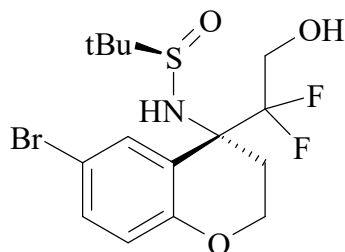


- 25 Partiendo de [6-bromo-tiocromán-(4E)-ilidén]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **B2.8**), se obtuvo el producto etil-éster de ácido [(R)-6-bromo-4-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-tiocromán-4-il]-difluoroacético (rendimiento de 77%) en forma de un aceite viscoso amarillo. EM (PIP): $m/z = 470,2 [M+H]^+$ y $472,2 [M+2+H]^+$.

Síntesis de los intermediarios alcoholes sulfinamida B4Procedimiento general

30

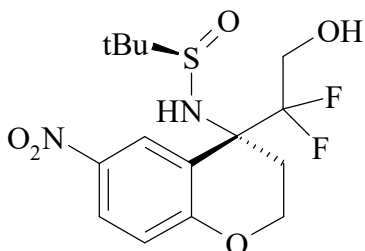
- 35 Una solución del éster de sulfinamida **B3** (12,7 mmoles) en tetrahidrofurano seco (50 ml) se trató a 0°C con borohidruro de litio (25,3 mmoles) y se continuó la agitación a 0°C durante 4 h. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de ácido acético (2 ml) y agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice utilizando una mezcla de n-heptano y acetato de etilo como eluyente, proporcionando el intermediario alcohol sulfinamida **B4** puro.

Intermediario B4,1

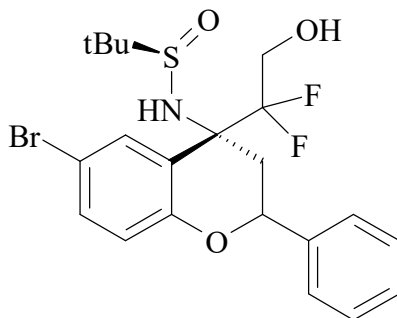
- 5 Partiendo de etil-éster de ácido [(R)-6-bromo-4-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-cromán-4-il]-difluoroacético (intermediario **B3.1**), se obtuvo el producto [(R)-6-bromo-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico (rendimiento de 96%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): m/z = 414,1 [M+H]⁺.

Intermediario B4,2

10

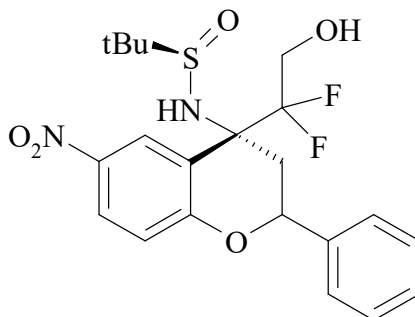


- 15 Partiendo de etil-éster de ácido difluoro-[(R)-4-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-6-nitro-cromán-4-il]-acético (intermediario **B3.2**), se obtuvo el producto [(R)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-6-nitro-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico (rendimiento de 78%) en forma de un aceite rojo. EM (PIP): m/z = 379,2 [M+H]⁺.

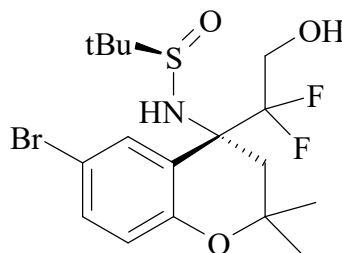
Intermediario B4,3

- 20 Partiendo de etil-éster de ácido [(2RS,4R)-6-bromo-4-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-2-fenil-cromán-4-il]-difluoroacético (intermediario **B3.3**), se obtuvo el producto [(2RS,4R)-6-bromo-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-2-fenil-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico (rendimiento de 78%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): m/z = 490 [M+H]⁺.

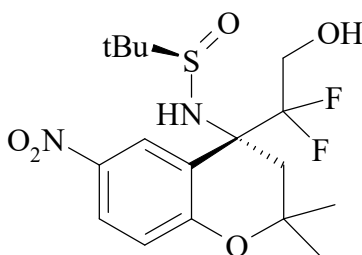
25

Intermediario B4.4

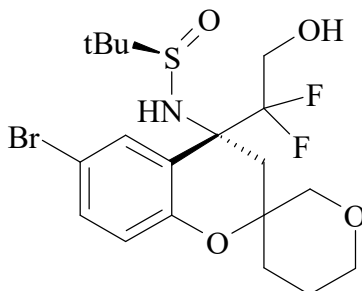
- 5 Partiendo de etil-éster de ácido difluoro-[(2RS,4R)-4-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-6-nitro-2-fenil-cromán-4-il]-acético (intermediario **B3.4**), se obtuvo el producto [(2RS,4R)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-6-nitro-2-fenil-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (rendimiento de 64%) en forma de un líquido pegajoso amarillo. EM (PIP): $m/z = 455 [M+H]^+$.

10 Intermediario B4.5

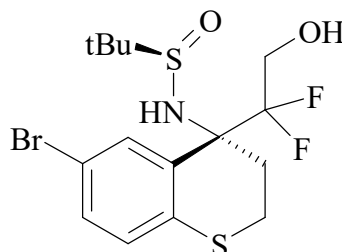
- 15 Partiendo de etil-éster de ácido [(R)-6-bromo-2,2-dimetil-4-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-cromán-4-il]-difluoroacético (intermediario **B3.5**), se obtuvo el producto [(R)-6-bromo-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-2,2-dimetil-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (rendimiento de 99%) en forma de unos polvos blancos. EM (PIP): $m/z = 440,2 [M+H]^+$ y $442,2 [M+2+H]^+$.

20 Intermediario B4.6

- 25 Partiendo de etil-éster de ácido [(R)-2,2-dimetil-6-nitro-4-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-cromán-4-il]-difluoroacético (intermediario **B3.6**), se obtuvo el producto [(R)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-2,2-dimetil-6-nitro-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (rendimiento de 59%) en forma de un aceite rojo. EM (PIP): $m/z = 407,3 [M+H]^+$.

Intermediario B4.7

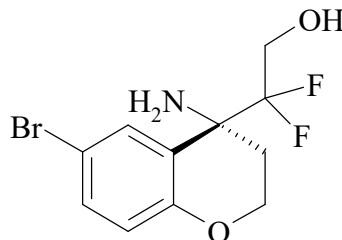
- 5 Partiendo de 2-((4R)-6-bromo-4-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-2',4',5',6'-tetrahidrospiro[cromán-2,3'-pirán]-4-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (intermediario **B3.7**), se obtuvo el producto (R)-N-((4R)-6-bromo-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-2',4',5',6'-tetrahidrospiro[cromán-2,3'-pirán]-4-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (rendimiento de 98%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): $m/z = 482,2 [M+H]^+$ y $484,1 [M+H]^+$.

10 Intermediario B4.8

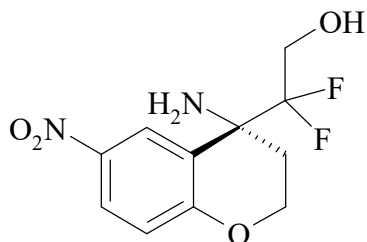
- 15 Partiendo de etil-éster de ácido [(R)-6-bromo-4-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-tiocromán-4-il]-difluoroacético (intermediario **B3.8**), se obtuvo el producto [(R)-6-bromo-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-tiocromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico (rendimiento de 94%) en forma de una espuma blanca. EM (PIP): $m/z = 428,2 [M+H]^+$ y $430,2 [M+2+H]^+$.

20 Síntesis de los intermediarios aminoalcoholes B5Procedimiento general:

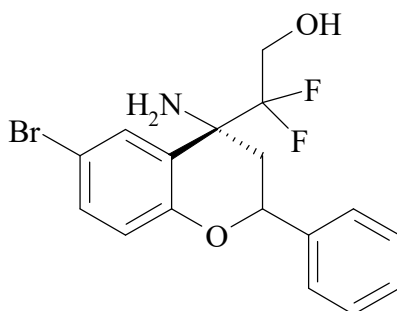
- 25 Una solución de los alcoholes sulfonamida **B4** (10,3 mmoles) en metanol o en tetrahidrofurano (30 a 60 ml) se trató con una solución de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 M, 10 a 13 ml) y se continuó la agitación a 23°C durante 2 a 18 h. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y una solución acuosa de carbonato sódico (2 M), la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía en sílice utilizando una mezcla de n-heptano y acetato de etilo como eluyente, proporcionando los aminoalcoholes **B5** puros.

30 Intermediario B5.1

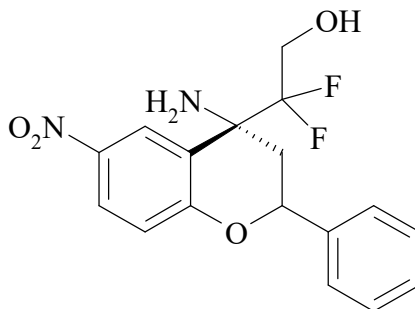
- 35 Partiendo de [(R)-6-bromo-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico (intermediario **B4.1**) se obtuvo el producto 2-((R)-4-amino-6-bromo-cromán-4-il)-2,2-difluoroetanol (rendimiento de 73%) en forma de un aceite amarillo pálido.

Intermediario B5.2

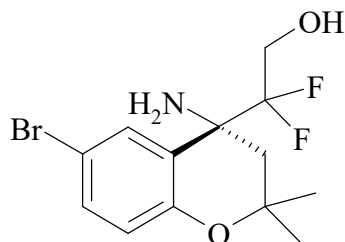
- 5 Partiendo de [(R)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-6-nitro-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **B4.2**) se obtuvo el producto 2-((R)-4-amino-6-nitro-cromán-4-il)-2,2-difluoroetanol (rendimiento de 25%) en forma de un aceite amarillo. EM (PIP): $m/z = 275,1 [M+H]^+$.

Intermediario B5.3

- 10 Partiendo de [(2RS,4R)-6-bromo-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-2-fenil-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **B4.3**) se obtuvo el producto 2-((2RS,4R)-4-amino-6-bromo-2-fenil-cromán-4-il)-2,2-difluoroetanol (rendimiento de 70%).

15 Intermediario B5.4

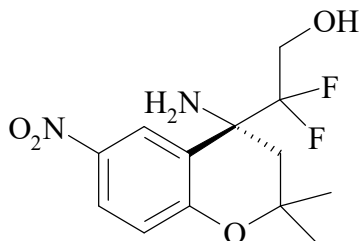
- 20 Partiendo de [(2RS,4R)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-6-nitro-2-fenil-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **B4.4**) se obtuvo el producto 2-((2RS,4R)-4-amino-6-nitro-2-fenil-cromán-4-il)-2,2-difluoroetanol (rendimiento de 50%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM (PIP): $m/z = 351,2 [M+H]^+$.

Intermediario B5.5

- 25 Partiendo de [(R)-6-bromo-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-2,2-dimetil-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-

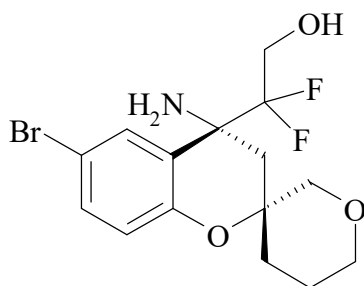
sulfínico (intermediario **B4.5**) se obtuvo el producto 2-((R)-4-amino-6-bromo-2,2-dimetil-cromán-4-il)-2,2-difluoroetanol (rendimiento de 47%) en forma de un aceite viscoso amarillo pálido. EM (PIP): $m/z = 319,0 [M+H]^+$ y $321,0 [M+2+H]^+$.

5 Intermediario B5.6

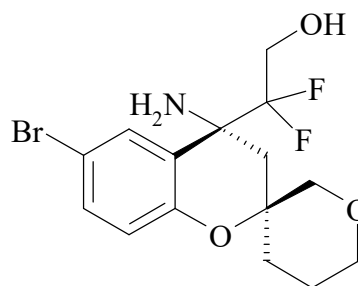


10 Partiendo de [(R)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-2,2-dimetil-6-nitro-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **B4.6**) se obtuvo el producto 2-((R)-4-amino-2,2-dimetil-6-nitro-cromán-4-il)-2,2-difluoroetanol (rendimiento de 69%) en forma de un aceite rojo. EM (PIP): $m/z = 303,1 [M+H]^+$.

Intermediarios B5.7A y B5.7B



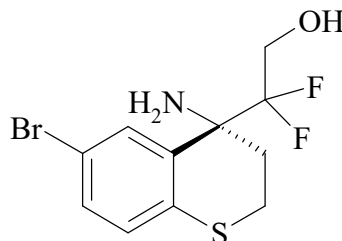
B5.7A



B5.7B

15 Partiendo de (R)-N-((4R)-6-bromo-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-2',4',5',6'-tetrahidrospiro[cromán-2,3'-pirán]-4-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (intermediario **B4.7**) y tras la cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo=100:0 a =:100 como el eluyente, se obtuvo 2-((2R,4R)-4-amino-6-bromo-2',4',5',6'-tetrahidrospiro[cromán-2,3'-pirán]-4-il)-2,2-difluoroetanol (rendimiento de 47%) (intermediario **B5.7A**) como el primer isómero que eluyó, en forma de una espuma blanca; EM (PIP): $m/z = 378,0 [M+H]^+$ y $380,0 [M+2+H]^+$. El segundo isómero que eluyó, 2-((2S,4R)-4-amino-6-bromo-2',4',5',6'-tetrahidrospiro[cromán-2,3'-pirán]-4-il)-2,2-difluoroetanol (rendimiento de 27%) (intermediario **B5.7B**) también se obtuvo en forma de una espuma blanca; EM (PIP): $m/z = 378,0 [M+H]^+$ y $380,0 [M+2+H]^+$.

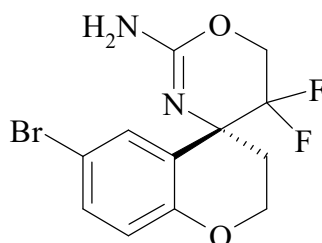
25 Intermediario B5.8



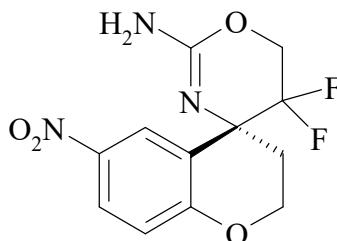
30 Partiendo de [(R)-6-bromo-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-tiocromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **B4.8**) se obtuvo el producto 2-((R)-4-amino-6-bromo-tiocromán-4-il)-2,2-difluoroetanol (rendimiento de 85%) en forma de un aceite viscoso incoloro. EM (PIP): $m/z = 324,0 [M+H]^+$.

Síntesis de los intermediarios aminooxacinas B6Procedimiento general

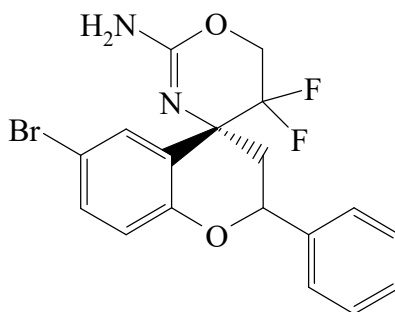
- 5 Se cargó un tubo seco con una mezcla del aminoalcohol **B5** (18,8 mmoles), bromuro de cianógeno (33,9 mmoles) y etanol (61 ml). Se selló el tubo y se calentó a 90°C durante 16 horas. Para el tratamiento final, la mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo (150 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (50 ml). Se separó la capa acuosa y se reextrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina (50 ml), después se agruparon y se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida. El producto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Intermediario B6.1

- 15 Partiendo de 2-((R)-4-amino-6-bromo-cromán-4-il)-2,2-difluoro-etanol (intermediario **B5.1**), se obtuvo el producto (R)-6-bromo-5',5'-difluoro-5',6'-tetrahidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (rendimiento de 15%) en forma de una sustancia incolora. EM (PIP): $m/z = 331,1$ $[M+H]^+$.

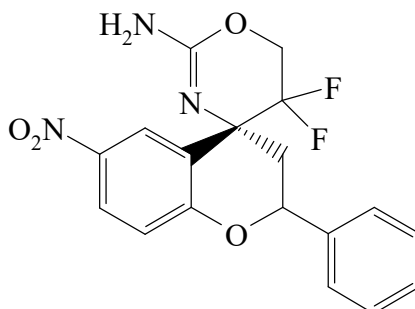
Intermediario B6.2

- 25 Partiendo de 2-((R)-4-amino-6-nitro-cromán-4-il)-2,2-difluoro-etanol (intermediario **B5.2**), se obtuvo el producto (R)-5',5'-difluoro-6-nitro-5',6'-tetrahidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (rendimiento de 24%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM (PIP): $m/z = 300,1$ $[M+H]^+$.

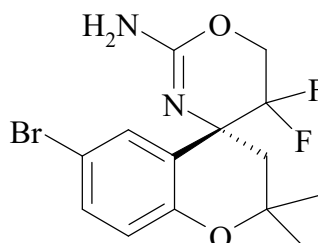
Intermediario B6.3

- 30 Partiendo de 2-((2RS,4R)-4-amino-6-bromo-2-fenil-cromán-4-il)-2,2-difluoro-etanol (intermediario **B5.3**), se obtuvo el producto (2RS,4R)-6-bromo-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (rendimiento de 30%).

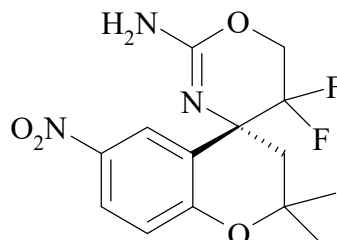
35

Intermediario B6.4

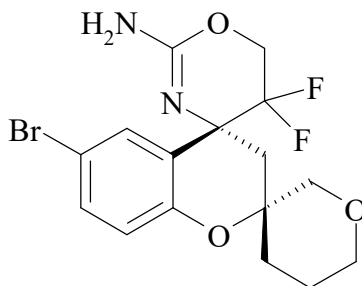
- 5 Partiendo de 2-((2RS,4R)-4-amino-6-nitro-2-fenil-cromán-4-il)-2,2-difluoro-etanol (intermediario **B5.4**), se obtuvo el producto (2RS,4R)-5',5'-difluoro-6-nitro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina.

Intermediario B6.5

- 10 Partiendo de 2-((R)-4-amino-6-bromo-2,2-dimetil-cromán-4-il)-2,2-difluoro-etanol (intermediario **B5.5**), se obtuvo el producto (R)-6-bromo-5',5'-difluoro-2,2-dimetil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (rendimiento de 35%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM (PIP): $m/z = 361,1$ $[M+H]^+$ y $363,1$ $[M+2+H]^+$.

Intermediario B6.6

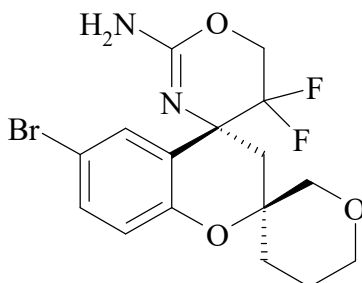
- 20 Partiendo de 2-((R)-4-amino-2,2-dimetil-6-nitro-cromán-4-il)-2,2-difluoro-etanol (intermediario **B5.6**), se obtuvo el producto (R)-5',5'-difluoro-2,2-dimetil-6-nitro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (rendimiento de 50%) en forma de un aceite amarillo. EM (PIP): $m/z = 328,1$ $[M+H]^+$.

Intermediario B6.7

Partiendo de 2-((2R,4R)-4-amino-6-bromo-2',4',5',6'-tetrahidrospiro[cromán-2,3'-pirán]-4-il)-2,2-difluoroetanol (intermediario **B5.7A**), se obtuvo el producto (2'R,4R)-6'-bromo-5,5-difluoro-5,5'',60,6''-tetrahidro-4''H-dispiro[1,3'-oxacín-4,4'-cromén-2',3''-pirán]-2-amina (rendimiento de 49%) en forma de una espuma blanca; EM (PIP): m/z = 403,3 [M+H]⁺ y 405,2 [M+2+H]⁺.

5

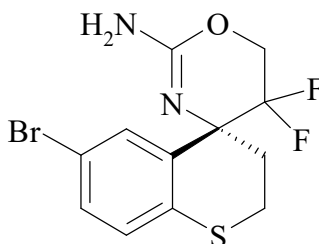
Intermediario B6.8



10 Partiendo de 2-((2R,4R)-4-amino-6-bromo-2',4',5',6'-tetrahidrospiro[cromán-2,3'-pirán]-4-il)-2,2-difluoroetanol (intermediario **B5.7B**), se obtuvo el producto (2'S,4R)-6'-bromo-5,5-difluoro-5,5'',60,6''-tetrahidro-4''H-dispiro[1,3'-oxacín-4,4'-cromén-2',3''-pirán]-2-amina (rendimiento de 47%) en forma de una espuma blanca; EM (PIP): m/z = 403,0 [M+H]⁺ y 405,0 [M+2+H]⁺.

15

Intermediario B6.9



20 Partiendo de 2-((R)-4-amino-6-bromo-tiocromán-4-il)-2,2-difluoro-etanol (intermediario **B5.9**), se obtuvo el producto (R)-6'-bromo-5,5-difluoro-5,6-tetrahidrospiro[[1,3]oxacín-4,4'-tiocromán]-2-amina (rendimiento de 29%) en forma de un sólido ceroso incoloro. EM (PIP): m/z = 349,1 [M+H]⁺ y 351,0 [M+2+H]⁺.

Síntesis de intermediarios anilinas B7 (mediante reducción de nitrooxacinas)

25

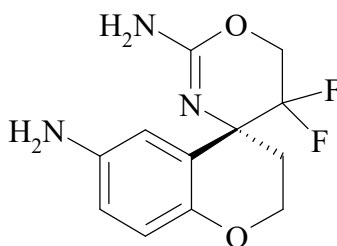
Procedimiento general

Una solución de la nitro-oxacina **B6** (3 mmoles) en etanol (31 ml) se hidrogenó a presión atmosférica utilizando paladio (al 10% sobre carbono) (159 mg, 150 μmoles) como el catalizador. Tras 90 minutos se había completado la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre una capa de Dicalit, que se lavó con etanol (3x20 ml). Las soluciones

30

agrupadas de etanol se evaporaron a presión reducida. El producto se utilizó en la etapa sin purificación adicional.

Intermediario B7.1

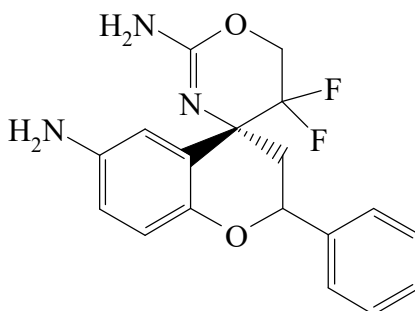


35

Partiendo de (R)-5',5'-difluoro-6-nitro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **B6.2**), se obtuvo el producto (R)-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacina]-2',6'-diamina (rendimiento de 67%) en

forma de un sólido amarillo. EM (PIP): $m/z = 270,3 [M+H]^+$.

Intermediario B7.2

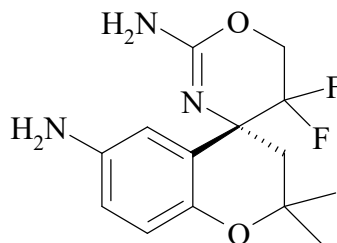


5

Partiendo de (2RS,4R)-5',5'-difluoro-6-nitro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **B6.4**), se obtuvo el producto (2RS,4R)-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacina]-2',6-diamina (rendimiento de 81%) en forma de un sólido marrón.

10

Intermediario B7.3

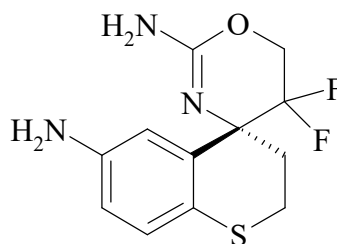


Partiendo de (R)-5',5'-difluoro-2,2-dimetil-6-nitro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **B6.6**), se obtuvo el producto (R)-5',5'-difluoro-2,2-dimetil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacina]-2',6-diamina (rendimiento de 64%) en forma de un aceite amarillo. EM (PIP): $m/z = 298,2 [M+H]^+$.

Síntesis de intermediarios anilinas B7 (mediante reacción de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig)

20

Intermediario B7.4



(R)-5,5-Difluoro-5,6-dihidrospiro[[1,3]oxacín-4,4'-tiocromán]-2,6'-diamina

25 a) (R)-N-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metil)-6'-bromo-5,5-difluoro-5,6-dihidrospiro-[[1,3]oxacín-4,4'-tiocromán]-2-amina (intermediario **B6.1**)

Una solución de (R)-6'-bromo-5,5-difluoro-5,6-dihidrospiro[[1,3]oxacín-4,4'-tiocromán]-2-amina (intermediario **B6.9**) (460 mg, 1,32 mmoles) y trietilamina (267 mg, 2,63 mmoles) en diclorometano (10 ml) se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (469 mg, 1,38 mmoles). La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Para el tratamiento final, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo=0:100 a 60:40 como el eluyente. La (R)-N-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metil)-6'-bromo-5,5-difluoro-5,6-dihidrospiro-[[1,3]oxacín-4,4'-tiocromán]-2-amina (789 mg, rendimiento de 92%) se obtuvo en forma de una espuma amarilla. EM (PIP): $m/z = 651,0 [M+H]^+$ y $353,0 [M+2+H]^+$.

35

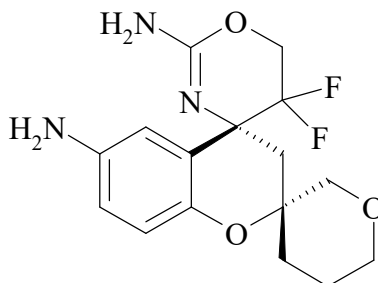
b) (R)-N2-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metil)-N6'-(difenilmetilén)-5,5-difluoro-5,6-dihidrospiro-[[1,3]oxacín-4,4'-tiocromán]-2,6-amina (intermediario B6.2)

En un tubo seco bajo una atmósfera de argón se añadieron consecutivamente a una solución de (R)-N-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metil)-6'-bromo-5,5-difluoro-5,6-dihidrospiro[[1,3]oxacín-4,4'-tiocromán]-2-amina (789 mg, 1,21 mmoles) en tolueno (10 ml), benzofenona imina (439 mg, 2,42 mmoles), terc-butóxido sódico (349 mg, 3,63 mmoles), 2-diterc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo {CAS [564483-19-8]} (51,4 mg, 121 μ moles) y aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo {CAS [52522-40-4]} (37,6 mg, 36,3 μ moles). Se selló el tubo y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 15 horas. Para el tratamiento final, se evaporó el solvente a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo=0:100 a 70:30 como el eluyente. La (R)-N2-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metil)-N6'-(difenilmetilén)-5,5-difluoro-5,6-dihidrospiro-[[1,3]oxacín-4,4'-tiocromán]-2,6'-amina (613 mg, rendimiento de 67%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo. EM (PIP): m/z = 752,5 [M+H]⁺.

c) (R)-5,5-Difluoro-5,6-dihidrospiro[[1,3]oxacín-4,4'-tiocromán]-2,6'-diamina

Una solución de (R)-N2-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metil)-N6'-(difenilmetilén)-5,5-difluoro-5,6-dihidrospiro-[[1,3]oxacín-4,4'-tiocromán]-2,6'-amina (613 mg, 815 μ moles) en diclorometano (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (930 mg, 8,15 mmoles). La solución de color naranja se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con una solución 1 M de carbonato sódico (5 ml). Se separó la capa orgánica, y se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El aceite amarillo resultante se disolvió en dioxano (8 ml), y después se añadió gota a gota ácido clorhídrico (4 N en dioxano, 2,04 ml). Se formó un precipitado, que se disolvió tras la adición de ácido clorhídrico (4 N en dioxano, 2,0 ml). La solución de color naranja se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Para el tratamiento final, la solución se evaporó a presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico (1 N, 8 ml), y la capa acuosa se separó y se ajustó el pH a 9 mediante la adición de hidróxido sódico (2 N). A continuación, se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3x30 ml), y se agruparon las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato sódico. Tras la evaporación a presión reducida, se obtuvo (R)-5,5-difluoro-5,6-dihidrospiro[[1,3]oxacín-4,4'-tiocromán]-2,6'-diamina (230 mg, rendimiento de 89%) en forma de un sólido amarillo suficientemente puro para utilizarlo en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM (PIP): m/z = 286,1 [M+H]⁺.

Intermediario B7.5



De manera estrechamente análoga al procedimiento descrito para la síntesis de Intermediario **B7.4**, se obtuvo (2'R,4R)-5,5-difluoro-5,5'',6,6''-tetrahidro-4''H-dispiro[1,3-oxacín-4,4'-cromén-2',3''-pirán]-2,6'-diamina de la manera siguiente:

a) (2'R,4R)-N-[bis(4-metoxifenil)(fenil)metil]-6'-bromo-5,5-difluoro-5,5'',6,6''-tetrahidrospiro-4''H-dispiro[1,3-oxacín-4,4'-cromén-2',3''-pirán]-2-amina

Partiendo de (2'R,4R)-6'-bromo-5,5-difluoro-5,5'',6,6''-tetrahidro-4''H-dispiro[1,3-oxacín-4,4'-cromén-2',3''-pirán]-amina (intermediario **B6.7**) se obtuvo el compuesto del título (rendimiento de 80%) en forma de una espuma blanca. EM (PIP): m/z = 705,2 [M+H]⁺ y 707,2 [M+2+H]⁺.

b) (2'R,4R)-N-2~-[bis(4-metoxifenil)(fenil)metil]-N-6~-'(difenilmetilidén)-5,5-difluoro-5,5'',6,6''-tetrahidrospiro-4''H-dispiro[1,3-oxacín-4,4'-cromén-2',3''-pirán]-2,6'-diamina

Partiendo de (2'R,4R)-N-[bis(4-metoxifenil)(fenil)metil]-6'-bromo-5,5-difluoro-5,5'',6,6''-tetrahidro-4''H-dispiro[1,3-oxacín-4,4'-cromén-2',3''-pirán]-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento de 54%) en forma de un sólido amarillo. EM (PIP): m/z = 806,5 [M+H]⁺.

c) (2'R,4R)-5,5-difluoro-5,5'',6,6''-tetrahidro-4''H-dispiro[1,3-oxacín-4,4'-cromén-2',3''-pirán]-2,6'-diamina

Partiendo de (2'R,4R)-N~2~-[bis(4-metoxifenil)(fenil)metil]-N~6~-'(difenilmetilidén)-5,5-difluoro-5,5'',6,6''-tetrahidro-4''H-dispiro[1,3-oxacín-4,4'-cromén-2',3''-pirán]-2,6'-amina, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento de 34%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM (PIP): m/z = 340,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

(R)-6-(5-Cloropiridín-3-il)-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina

En un tubo se purgó con argón durante 5 minutos una mezcla de (R)-6-bromo-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **B6.1**) (20 mg, 60 µmoles), ácido 5-cloropiridín-3-ilborónico (11 mg, 72 µmoles) y carbonato de cesio (78 mg, 240 µmoles) en tetrahidrofurano (1,2 ml) y agua (0,59 ml). A continuación, se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocén]dicloropaladio (II) (2,2 mg, 3,0 µmoles); se selló el tubo y la mezcla se calentó a 80°C durante 30 minutos. Para el tratamiento final, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en una fase de sílice-NH₂ utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo=100:0 a 0:100 como el eluyente. Se obtuvo (R)-5-(2'-amino-4,4,5,5'-tetrafluoro-3,4,5,6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxacín]-7-il)nicotinonitrilo (12 mg, rendimiento de 55%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM (PIP): m/z = 366,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

(R)-6-(3,5-Diclorofenil)-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina

De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 19, la reacción de acoplamiento cruzado de (R)-6-bromo-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **B6.1**) con ácido 3,5-diclorofenilborónico rindió el compuesto del título (rendimiento de 58%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM (PIP): m/z = 399,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

(R)-5',5'-Difluoro-6-(pirimidín-5-il)-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina

De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 19, la reacción de acoplamiento cruzado de (R)-6-bromo-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **B6.1**) con ácido pirimidín-5-ilborónico rindió el compuesto del título (rendimiento de 55%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM (PIP): m/z = 333,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

(R)-5',5'-Difluoro-6-(5-metoxipiridín-3-il)-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina

De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 19, la reacción de acoplamiento cruzado de (R)-6-bromo-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **B6.1**) con ácido 5-metoxipiridín-3-ilborónico rindió el compuesto del título (rendimiento de 60%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM (PIP): m/z = 362,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

(2RS,4R)-6-(5-Cloropiridín-3-il)-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina

De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 19, la reacción de acoplamiento cruzado de (2RS,4R)-6-bromo-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **B6.3**) con ácido 5-cloropiridín-3-ilborónico rindió el compuesto del título (rendimiento de 16%) en forma de un sólido gris. EM (PIP): m/z = 442,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

5-((2RS,4R)-2'-Amino-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-6-il)nicotinonitrilo

De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 19, la reacción de acoplamiento cruzado de (2RS,4R)-6-bromo-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **B6.3**) con ácido 5-cianopiridín-

3-ilborónico rindió el compuesto del título (rendimiento de 16%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): $m/z = 433,3$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 25

(2RS,4R)-5',5'-Difluoro-2-fenil-6-(pirimidín-5-il)-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina

De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 19, la reacción de acoplamiento cruzado de (2RS,4R)-6-bromo-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **B6.3**) con ácido pirimidín-5-ilborónico rindió el compuesto del título (rendimiento de 22%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): $m/z = 409,3$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 26

(2RS,4R)-6-(3,5-Diclorofenil)-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina

De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 19, la reacción de acoplamiento cruzado de (2RS,4R)-6-bromo-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **B6.3**) con ácido 3,5-diclorofenilborónico rindió el compuesto del título (rendimiento de 17%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): $m/z = 475,0$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 27

3-((2RS,4R)-2'-Amino-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-6-il)benzonitrilo

De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 19, la reacción de acoplamiento cruzado de (2RS,4R)-6-bromo-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **B6.3**) con ácido 3-cianofenilborónico rindió el compuesto del título (rendimiento de 13%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): $m/z = 432,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 28

(R)-6-(5-Cloropiridín-3-il)-5',5'-difluoro-2,2-dimetil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina

De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 19, la reacción de acoplamiento cruzado de (R)-6-bromo-5',5'-difluoro-2,2-dimetil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2'-amina (intermediario **B6.5**) con ácido 5-cloropiridín-3-ilborónico rindió el compuesto del título (rendimiento de 78%) en forma de unos polvos blancos. EM (PIP): $m/z = 394,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 29

Formato de (2'R,4R)-6'-(5-cloropiridín-3-il)-5,5-difluoro-5,5",6,6"-tetrahidro-4"H-dispiro[1,3-oxacín-4,4'-cromén-2',3"-pirán]-2'-amina

De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 19, la reacción de acoplamiento cruzado de (2'R,4R)-6'-bromo-5,5-difluoro-5,5",6,6"-tetrahidrospiro-4"H-dispiro[1,3-oxacín-4,4'-cromén-2',3"-pirán]-2'-amina (intermediario **B6.7**) con ácido 5-cloropiridín-3-ilborónico y la cromatografía en HPLC preparativa rindieron el compuesto del título (rendimiento de 66%) en forma de un material amorfo blanquecino. EM (PIP): $m/z = 436$ $[M+H]^+$ y 438 $[M+2+H]^+$.

Ejemplo 30

Formato de 3-[(2'R,4R)-2-amino-5,5-difluoro-5,5",6,6"-tetrahidro-4"H-dispiro[1,3-oxacín-4,4'-cromén-2',3"-pirán]-6'-il]benzonitrilo

De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 19, la reacción de acoplamiento cruzado de (2'R,4R)-6'-bromo-5,5-difluoro-5,5",6,6"-tetrahidrospiro-4"H-dispiro[1,3-oxacín-4,4'-cromén-2',3"-pirán]-2'-amina (intermediario **B6.7**) con ácido 3-cianofenilborónico y la cromatografía en HPLC preparativa rindieron el compuesto del título (rendimiento de 25%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM (PIP): $m/z = 426,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 31

Formato de (2'S,4R)-6'-(5-cloropiridín-3-il)-5,5-difluoro-5,5",6,6"-tetrahidro-4"H-dispiro[1,3-oxacín-4,4'-cromén-2',3"-pirán]-2'-amina

De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 19, la reacción de acoplamiento cruzado de (2'S,4R)-6'-bromo-5,5-difluoro-5,5'',6,6''-tetrahidrospiro-4''H-dispiro[1,3-oxacín-4,4'-cromén-2',3''-pirán]-2-amina (intermediario **B6.8**) con ácido 5-cloropiridín-3-ilborónico y la cromatografía en HPLC preparativa rindieron el compuesto del título (rendimiento de 66%) en forma de un material amorfo blanquecino. EM (PIP): $m/z = 436$ $[M+H]^+$ y 438 $[M+2+H]^+$.

Ejemplo 32

(R)-6'-(5-Cloropiridín-3-il)-5,5-difluoro-5,6-dihidrospiro[1,3]oxacín-4,4'-tiocromán]-2-amina

De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 19, la reacción de acoplamiento cruzado de (R)-6'-bromo-5,5-difluoro-5,6-dihidrospiro[[1,3]oxacín-4,4'-tiocromán]-2-amina (intermediario **B6.9**) con ácido 5-cloropiridín-3-ilborónico rindió el compuesto del título (rendimiento de 70%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): $m/z = 382,0$ $[M+H]^+$.

Procedimiento general para la preparación de amidas de fórmula 1.4:

Una solución de ácido carboxílico (0,23 mmoles) en metanol (5 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triacín-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM) (80 mg, 0,27 mmoles) y la solución se agitó a 0°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió gota a gota a 0°C mediante una jeringa una solución del intermediario diamina **B7** (0,21 mmoles) en metanol (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 18 a 60 horas. Para el tratamiento final, la mezcla de reacción se vertió en una solución de carbonato sódico (1 M), seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución hipersalina y se secó sobre sulfato sódico. La eliminación del solvente a presión reducida dejó un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice o en una fase de sílice-NH₂ utilizando una mezcla de diclorometano y metanol (0-10%), proporcionando las amidas puras de fórmula I.

Ejemplo 33

(R)-N-(2'-Amino-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-6-il)-5-cloropicolinamida

La condensación de (R)-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2',6-diamina (intermediario **B7.1**) y ácido 5-cloropicolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 56%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): $m/z = 409,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 34

(R)-N-(2'-Amino-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-6-il)-5-cianopicolinamida

La condensación de (R)-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2',6-diamina (intermediario **B7.1**) y ácido 5-cianopicolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 74%) en forma de un sólido amarillo. EM (PIP): $m/z = 400,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 35

(R)-N-(2'-Amino-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-6-il)-5-cianopicolinamida

La condensación de (R)-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2',6-diamina (intermediario **B7.1**) y ácido 4-cloro-1H-pirazol-5-carboxílico rindió el compuesto del título (rendimiento de 34%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM (PIP): $m/z = 398,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 36

N-((2R ó 2S,4R)-2'-Amino-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-6-il)-5-cloropicolinamida

La condensación de (2RS,4R)-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2',6-diamina (intermediario **B7.2**) y ácido 5-cloropicolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 21%) en forma de un sólido blanquecino. EM (PIP): $m/z = 485,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 37

N-((2R ó 2S,4R)-2'-Amino-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-6-il)-5-cianopicolinamida

La condensación de (2RS,4R)-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2',6-diamina (intermediario **B7.2**) y ácido 5-cianopicolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 33%) en forma de un

sólido blanquecino. EM (PIP): $m/z = 476,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 38

5 N-((2R ó 2S,4R)-2'-Amino-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-6-il)-5-fluoropicolinamida

La condensación de (2RS,4R)-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2',6-diamina (intermediario **B7.2**) y ácido 5-fluoropicolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 26%) en forma de un sólido blanquecino. EM (PIP): $m/z = 469,2$ $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 39

15 N-((2R ó 2S,4R)-2'-Amino-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-6-il)-5-(trifluorometil)picolinamida

La condensación de (2RS,4R)-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2',6-diamina (intermediario **B7.2**) y ácido 5-fluoropicolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 27%) en forma de un sólido blanquecino.

20 Ejemplo 40

(R)-N-(2'-Amino-5',5'-difluoro-2,2-dimetil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-6-il)-5-cloropicolinamida

La condensación de (R)-5',5'-difluoro-2,2-dimetil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2',6-diamina (intermediario **B7.3**) y ácido 5-cloropicolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 85%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): $m/z = 437,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 41

30 (R)-N-(2'-Amino-5',5'-difluoro-2,2-dimetil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-6-il)-5-cianopicolinamida

La condensación de (R)-5',5'-difluoro-2,2-dimetil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2',6-diamina (intermediario **B7.3**) y ácido 5-cianopicolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 78%) en forma de un sólido amarillo. EM (PIP): $m/z = 428,3$ $[M+H]^+$.

35 Ejemplo 42

(R)-N-(2-Amino-5,5-difluoro-5,6-dihidrospiro[[1,3]oxacín-4,4'-tiocromán]-6'-il)-5-cloropicolinamida

La condensación de (R)-5',5'-difluoro-2,2-dimetil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2',6-diamina (intermediario **B7.4**) y ácido 5-cloropicolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 55%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): $m/z = 424,9$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 43

45 (R)-N-(2-Amino-5,5-difluoro-5,6-dihidrospiro[[1,3]oxacín-4,4'-tiocromán]-6'-il)-5-cianopicolinamida

La condensación de (R)-5',5'-difluoro-2,2-dimetil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxacín]-2',6-diamina (intermediario **B7.4**) y ácido 5-cianopicolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 57%) en forma de un sólido amarillo. EM (PIP): $m/z = 415,9$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 44

55 N-[(2'R,4R)-2-amino-5,5-difluoro-5,5",6,6"-tetrahidro-4"H-dispiro[1,3-oxacín-4,4'-cromén-2',3"-pirán]-6'-il]-5-cianopiridín-2-carboxamida

La condensación de (2'R,4R)-5,5-difluoro-5,5",6,6"-tetrahidro-4"H-dispiro[1,3-oxacín-4,4'-cromén-2',3"-pirán]-2',6'-diamina (intermediario **B7.5**) y ácido 5-cianopicolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 64%) en forma de un sólido amarillo. EM (PIP): $m/z = 470,3$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 45N-[(4R)-2-amino-5,5-difluoro-1',1'-dióxido-2',3',5,6-tetrahidrospiro[1,3-oxacín-4,4'-tiocromén-6'-il]-5-cloropiridín-2-carboxamida

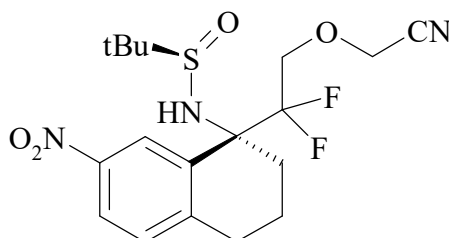
Una solución de (R)-N-(2-amino-5,5-difluoro-5,6-dihidrospiro[[1,3]oxacín-4,4'-tiocromán]-6'-il)-5-cloropicolinamida (Ejemplo 42) (30 mg, 70,6 μ moles) en metanol (2 ml) se trató con peroxomonosulfato potásico (52,1 mg, 84,7 μ moles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Para el tratamiento final, se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía en una fase de sílice-NH₂ utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo=100:0 a 20:80 como el eluyente. Se obtuvo el compuesto del título (30 mg, rendimiento de 93%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): m/z = 457,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 46N-[(4R)-2-Amino-5,5-difluoro-1',1'-dióxido-2',3',5,6-tetrahidrospiro[1,3-oxacín-4,4'-tiocromén-6'-il]-5-cianopiridín-2-carboxamida

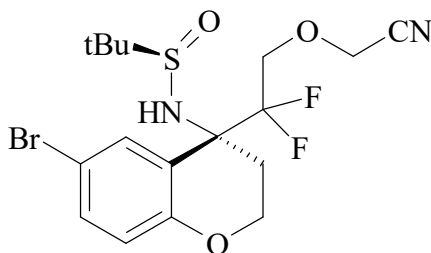
De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 45, la oxidación de N-[(2'R,4R)-2-amino-5,5-difluoro-5,5'',6,6''-tetrahidrospiro-4''H-dispiro[1,3-oxacín-4,4'-cromén-2',3''-pirán]-6'-il]-5-cianopiridín-2-carboxamida (Ejemplo 44) rindió el compuesto del título (rendimiento de 74%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): m/z = 448,2 [M+H]⁺.

Síntesis de los intermediarios sulfinamida-nitrilo C1Procedimiento general

Una solución del alcohol sulfinamida **A4** (4,1 mmoles) en diclorometano (23 ml) se trató posteriormente a 22°C con 2-bromoacetronitrilo (6,2 mmoles), óxido de plata (I) (1,9 g) y yoduro de tetrabutilamonio (0,30 g) y se continuó la agitación durante 2 horas. Para el tratamiento final, la suspensión se filtró y el filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó y se evaporó, proporcionando el sulfinamida-nitrilo **C1** en bruto, que se utilizó sin purificación adicional.

Intermediario C1.1

Partiendo de [(R)-1-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico (intermediario **A4.2**) se obtuvo el producto [(R)-1-(2-cianometoxi-1,1-difluoroetil)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il]-amida de ácido 2-metil-propán-2-sulfinico (rendimiento de 68%) en forma de un aceite marrón. EM (PIP): m/z = 416,3 [M+H]⁺.

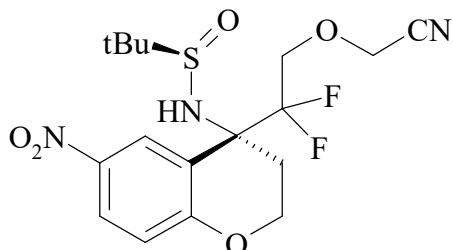
Intermediario C1.2

Partiendo de [(R)-6-bromo-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico (intermediario **B4.1**) se obtuvo el producto [(R)-6-bromo-4-(2-cianometoxi-1,1-difluoroetil)-cromán-4-il]-amida de

ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico en forma de un sólido ceroso blanquecino. EM (PIP): $m/z = 451,0$ $[M+H]^+$ y $453,0$ $[M+2+H]^+$.

Intermediario C1.3

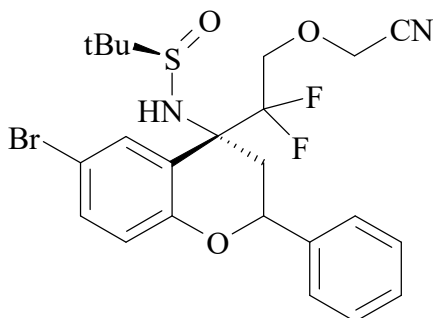
5



Partiendo de [(R)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-6-nitro-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **B4.2**) se obtuvo el producto [(R)-4-(2-cianometoxi-1,1-difluoroetil)-6-nitro-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico en forma de un aceite marrón. EM (PIP): $m/z = 418,2$ $[M+H]^+$.

10

Intermediario C1.4

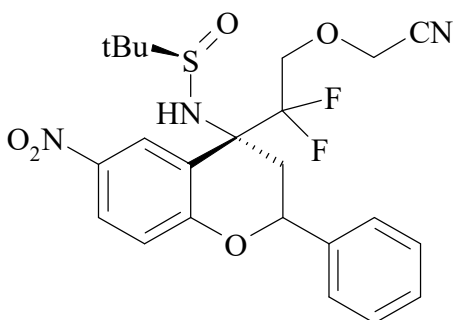


15

Partiendo de [(2RS,4R)-6-bromo-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-2-fenil-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **B4.3**) se obtuvo el producto [(2S,4R)-6-bromo-4-(2-cianometoxi-1,1-difluoroetil)-2-fenil-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (rendimiento de 79%) en forma de un sólido blanco.

Intermediario C1.5

20



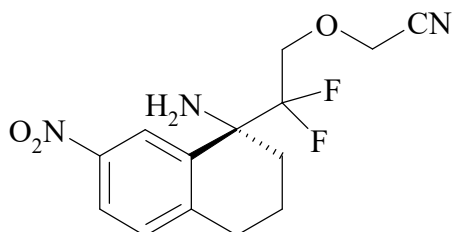
Partiendo de [(2RS,4R)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-6-nitro-2-fenil-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (intermediario **B4.4**) se obtuvo el producto [(2RS,4R)-4-(2-cianometoxi-1,1-difluoroetil)-6-nitro-2-fenil-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (rendimiento de 76%) en forma de un líquido pegajoso amarillo.

25

Síntesis del intermediario aminonitrilo C2Procedimiento general

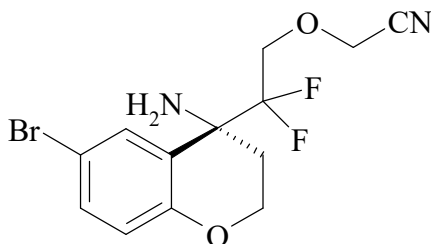
- 5 Una solución del sulfinamida-nitrilo **C1** (4,25 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) se trató con una solución de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 M, 5,3 ml) y se continuó la agitación a 22°C durante 1 hora. Para el tratamiento final, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico. La capa orgánica se secó y se evaporó. El material en bruto se purificó en sílice utilizando una mezcla de n-heptano y acetato de etilo como eluyente, proporcionando el aminonitrilo **C2** puro.

10

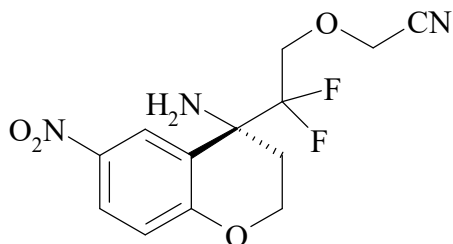
Intermediario C2.1

- 15 Partiendo de [(R)-1-(2-cianometoxi-1,1-difluoroetil)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico (intermediario **C1.1**) se obtuvo el producto [2-((R)-1-amino-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-2,2-difluoro-etoxi]-acetonitrilo (rendimiento de 76%) en forma de un aceite marrón pálido. EM (PIP): $m/z = 312,1$ $[M+H]^+$.

20

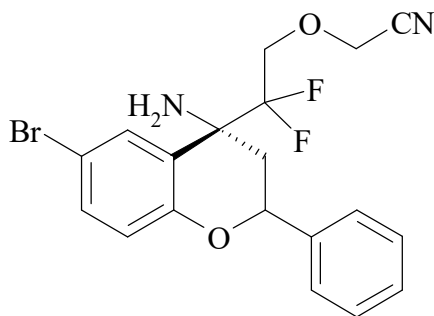
Intermediario C2.2

- 25 Partiendo de [(R)-6-bromo-4-(cianometoxi-1,1-difluoroetil)-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico (intermediario **C1.2**) se obtuvo el producto [2-((R)-4-amino-6-bromo-cromán-4-il)-2,2-difluoro-etoxi]-acetonitrilo (rendimiento de 50%) en forma de un aceite blanquecino. EM (PIP): $m/z = 347,0$ $[M+H]^+$ y $349,2$ $[M+2+H]^+$.

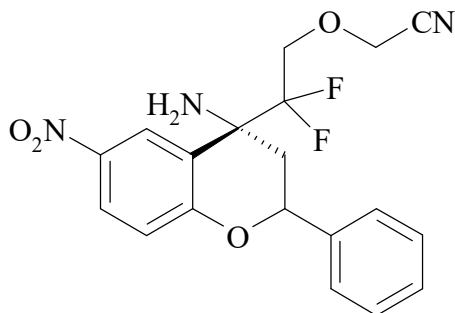
Intermediario C2.3

- 30 Partiendo de [(R)-4-(2-cianometoxi-1,1-difluoroetil)-6-nitro-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico (intermediario **C1.3**) se obtuvo el producto [2-((R)-4-amino-6-nitro-cromán-4-il)-2,2-difluoro-etoxi]-acetonitrilo (rendimiento de 87%) en forma de un aceite amarillo. EM (PIP): $m/z = 313,9$ $[M+H]^+$.

35

Intermediario C2,4

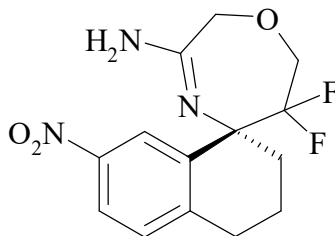
- 5 Partiendo de [(2RS,4R)-6-bromo-4-(2-cianometoxi-1,1-difluoroetil)-2-fenil-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metilpropano-2-sulfínico (intermediario **C1.4**) se obtuvo el producto [2-((2RS,4R)-4-amino-6-bromo-2-fenil-cromán-4-il)-2,2-difluoro-etoxi]-acetonitrilo (rendimiento de 62%) en forma de un sólido amarillo pálido.

Intermediario C2,5

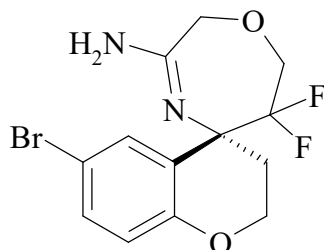
- 10 Partiendo de [(2RS,4R)-4-(2-cianometoxi-1,1-difluoroetil)-6-nitro-2-fenil-cromán-4-il]-amida de ácido (R)-2-metilpropano-2-sulfínico (intermediario **C1.5**) se obtuvo el producto [2-((2RS,4R)-4-amino-6-nitro-2-fenil-cromán-4-il)-2,2-difluoro-etoxi]-acetonitrilo (rendimiento de 63%) en forma de un sólido marrón.

15 Síntesis del intermediario 1,4-oxacepina C3Procedimiento general

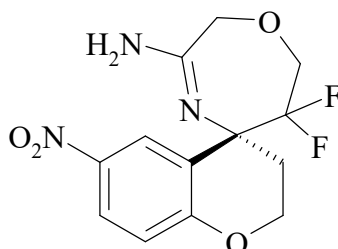
- 20 Una solución del aminonitrilo **C2** (2,20 mmoles) en tolueno (38 ml) se trató a 22°C con una solución de trimetilaluminio en tolueno (2 M, 1,2 ml) y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora. Para el tratamiento final, la mezcla se enfrió a 0°C, y se diluyó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se agruparon, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en una fase de sílice-NH₂ utilizando una mezcla de n-heptano y acetato de etilo como eluyente, proporcionando 1,4-oxacepina **C3** pura.

25 Intermediario C3.1

- 30 Partiendo de [2-((R)-1-amino-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il)-2,2-difluoro-etoxi]-acetonitrilo (intermediario **C2.1**), se obtuvo el producto (R)-6',6'-difluoro-7-nitro-3,4,6',7'-tetrahidro-2H,2'H-spiro[naftalén-1,5'-[1,4]oxacepín]-3'-amina (rendimiento de 70%) en forma de una espuma marrón pálido. EM (PIP): m/z = 312,1 [M+H]⁺.

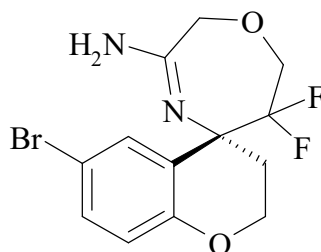
Intermediario C3.2

5 Partiendo de [2-((R)-4-amino-6-bromo-cromán-4-il)-2,2-difluoro-etoxi]-acetonitrilo (intermediario **C2.2**), se obtuvo el producto (R)-6-bromo-6',6'-difluoro-6',7'-dihidro-2'H-[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3'-amina en rendimiento cuantitativo en forma de una espuma blanquecina. EM (PIP): $m/z = 347,1$ $[M+H]^+$ y $349,1$ $[M+2+H]^+$.

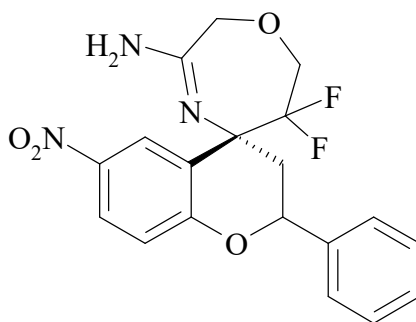
Intermediario C3.3

10 Partiendo de [2-((R)-4-amino-6-nitro-cromán-4-il)-2,2-difluoro-etoxi]-acetonitrilo (intermediario **C2.3**), se obtuvo el producto (R)-6',6'-difluoro-6-nitro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3'-amina (rendimiento de 98%) en forma de un aceite rojo. EM (PIP): $m/z = 313,9$ $[M+H]^+$.

15 Intermediario C3.4



20 Partiendo de [2-((2RS,4R)-4-amino-6-bromo-2-fenil-cromán-4-il)-2,2-difluoro-etoxi]-acetonitrilo (intermediario **C2.4**), se obtuvo el producto (2RS,4R)-6-bromo-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3'-amina (rendimiento de 67%) en forma de un semisólido amarillo. EM (PIP): $m/z = 422,9$ $[M+H]^+$.

Intermediario C3.5

25

Partiendo de [2-((2RS,4R)-4-amino-6-nitro-2-fenil-cromán-4-il)-2,2-difluoro-etoxi]-acetonitrilo (intermediario **C2.5**), se obtuvo el producto (2RS,4R)-6',6'-difluoro-6-nitro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3'-amina (rendimiento de 37%) en forma de un sólido marrón. EM (PIP): $m/z = 390,0$ $[M+H]^+$.

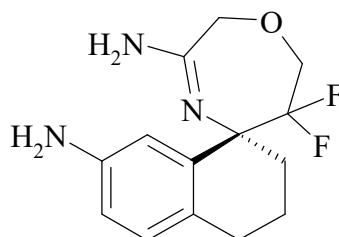
5 Síntesis de intermediarios anilinas C4 (mediante reducción de 1,4-oxazepinas)

Procedimiento general

10 Una solución de la nitro-oxacepina **C3** (3 mmoles) en etanol (31 ml) se hidrogenó a presión atmosférica utilizando paladio (al 10% sobre carbono) (159 mg, 150 μ moles) como el catalizador. Tras 90 minutos se había completado la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre una capa de Dicalit, que se lavó con etanol (3x20 ml). Las soluciones agrupadas de etanol se evaporaron a presión reducida. El producto se utilizó en la etapa sin purificación adicional.

Intermediario C4.1

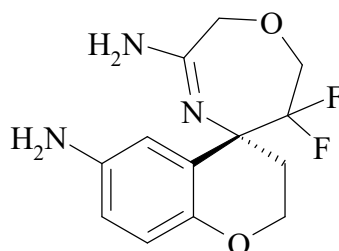
15



20 Partiendo de (R)-6',6'-difluoro-7-nitro-3,4,6',7'-tetrahydro-2H,2'H-spiro[naftalén-1,5'-[1,4]oxacepín]-3'-amina (intermediario **C3.1**), se obtuvo el producto (R)-6',6'-difluoro-3,4,6',7'-tetrahydro-2H,2'H-spiro[naftalén-1,5'-[1,4]oxacepín]-3',7'-diamina con rendimiento cuantitativo en forma de una espuma amarilla. EM (PIP): $m/z = 282,2$ $[M+H]^+$.

Intermediario C4.2

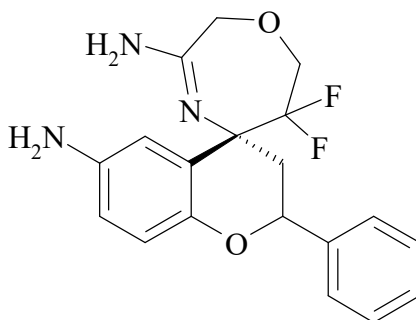
25



30 Partiendo de (R)-6',6'-difluoro-6-nitro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3'-amina (intermediario **C3.3**), se obtuvo el producto (R)-6',6'-difluoro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3',6'-diamina (rendimiento de 95%) en forma de un sólido amarillo. EM (PIP): $m/z = 284,1$ $[M+H]^+$.

Intermediario C4.3

35



Partiendo de (2RS,4R)-6',6'-difluoro-6-nitro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3'-amina (intermediario **C3.5**), se obtuvo el producto (2RS,4R)-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3',6-diamina (rendimiento de 54%) en forma de un sólido marrón. EM (PIP): m/z = 360,0 [M+H]⁺.

- 5 Análogamente al procedimiento general para la preparación de amidas de fórmula I, la reacción de los intermediarios anilina de fórmula **C4** con ácido con hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triacín-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM) como agente de condensación rindió los compuestos siguientes:

Ejemplo 47

- 10 (R)-N-(3'-Amino-6',6'-difluoro-3,4,6',7'-tetrahidro-2H,2'H-spiro[naftalén-1,5'-[1,4]oxacepín]-7-il)-5-cianopicolinamida

La condensación de (R)-6',6'-difluoro-3,4,6',7'-tetrahidro-2H,2'H-spiro[naftalén-1,5'-[1,4]oxacepín]-3',7-diamina (intermediario **C4.1**) y ácido 5-cianopicolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 37%) en forma de un sólido blanquecino. EM (PIP): m/z = 412,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 48

- 20 (R)-N-(3'-Amino-6',6'-difluoro-3,4,6',7'-tetrahidro-2H,2'H-spiro[naftalén-1,5'-[1,4]oxacepín]-7-il)-5-cloropicolinamida

La condensación de (R)-6',6'-difluoro-3,4,6',7'-tetrahidro-2H,2'H-spiro[naftalén-1,5'-[1,4]oxacepín]-3',7-diamina (intermediario **C4.1**) y ácido 5-cloropicolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 45%) en forma de un sólido blanquecino. EM (PIP): m/z = 421,1 [M+H]⁺.

- 25 Ejemplo 49

(R)-N-(3'-Amino-6',6'-difluoro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-6-il)-5-cianopicolinamida

- 30 La condensación de (R)-6',6'-difluoro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3',6-diamina (intermediario **C4.2**) y ácido 5-cianopicolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 51%) en forma de un sólido amarillo. EM (PIP): m/z = 414,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 50

- 35 (R)-N-(3'-Amino-6',6'-difluoro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-6-il)-5-cloropicolinamida

La condensación de (R)-6',6'-difluoro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3',6-diamina (intermediario **C4.2**) y ácido 5-cloropicolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 54%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM (PIP): m/z = 423,2 [M+H]⁺.

- 40 Ejemplo 51

(R)-N-(3'-Amino-6',6'-difluoro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-6-il)-3,5-dicloropicolinamida

- 45 La condensación de (R)-6',6'-difluoro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3',6-diamina (intermediario **C4.2**) y ácido 3,5-cloropicolínico rindió el compuesto del título (rendimiento de 38%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM (PIP): m/z = 457,2 [M+H]⁺ y 459,2 [M+2+H]⁺.

Ejemplo 52

- 50 N-((2RS,4R)-3'-Amino-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-6-il)-5-(trifluorometil)picolinamida

La condensación de (2RS,4R)-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3',6-diamina (intermediario **C4.3**) y ácido 5-trifluorometilpiridín-2-carboxílico rindió el compuesto del título (rendimiento de 7%) en forma de un sólido marrón pálido. EM (PIP): m/z = 532,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 53

- 60 N-((2RS,4R)-3'-Amino-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-6-il)-5-cianopicolinamida

La condensación de (2RS,4R)-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3',6-diamina (intermediario **C4.3**) y ácido 5-cianopicolínico rindió el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. EM

(PIP): $m/z = 490,2$ $[M+H]^+$.

De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 19 se obtuvieron los compuestos siguientes:

5 Ejemplo 54

(R)-6-(5'-Cloropiridín-3-il)-6',6'-difluoro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3'-amina

10 La reacción de acoplamiento cruzado de (R)-6-bromo-6',6'-difluoro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3'-amina (intermediario **C3.2**) y ácido 5-cloropiridín-3-ilborónico rindió el compuesto del título (rendimiento de 35%) en forma de un material amorfo marrón pálido. EM (PIP): $m/z = 380,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 55

15 (R)-6-(3,5-Diclorofenil)-6',6'-difluoro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3'-amina

La reacción de acoplamiento cruzado de (R)-6-bromo-6',6'-difluoro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3'-amina (intermediario **C3.2**) con ácido 3,5-diclorofenilborónico rindió el compuesto del título (rendimiento de 40%) en forma de una espuma marrón pálido. EM (PIP): $m/z = 413,2$ $[M+H]^+$ y $415,2$ $[M+2+H]^+$.

20 Ejemplo 56

(2RS,4R)-6-(5'-Cloropiridín-3-il)-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3'-amina

25 La reacción de acoplamiento cruzado de (2RS,4R)-6-bromo-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3'-amina (intermediario **C3.4**) y ácido 5-cloropiridín-3-ilborónico rindió el compuesto del título (rendimiento de 7%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 57

30 (2RS,4R)-6-(3,5-Diclorofenil)-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3'-amina

La reacción de acoplamiento cruzado de (2RS,4R)-6-bromo-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3'-amina (intermediario **C3.4**) y ácido 3,5-diclorofenilborónico rindió el compuesto del título (rendimiento de 8%) en forma de un sólido blanco. EM (PIP): $m/z = 489,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 58

40 (2RS,4R)-6',6'-Difluoro-2-fenil-6-(pirimidín-5-il)-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3'-amina

La reacción de acoplamiento cruzado de (2RS,4R)-6-bromo-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3'-amina (intermediario **C3.4**) y ácido pirimidín-5-ilborónico rindió el compuesto del título (rendimiento de 12%). EM (PIP): $m/z = 423,0$ $[M+H]^+$.

45 Ejemplo 59

5-((2RS,4R)-3'-Amino-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-6-il)nicotinonitrilo

50 La reacción de acoplamiento cruzado de (2RS,4R)-6-bromo-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3'-amina (intermediario **C3.4**) y ácido 5-cianopiridín-3-ilborónico rindió el compuesto del título (rendimiento de 15%) en forma de un sólido incoloro. EM (PIP): $m/z = 447,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 60

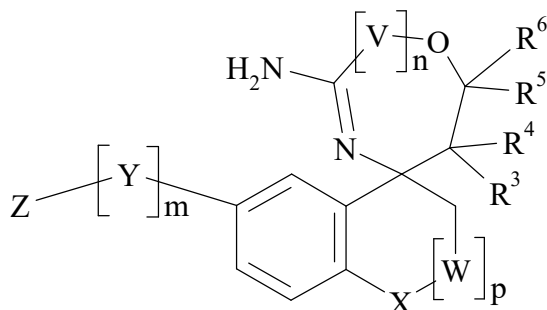
55 3-((2RS,4R)-3'-Amino-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-6-il)benzonitrilo

La reacción de acoplamiento cruzado de (2RS,4R)-6-bromo-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxacepín]-3'-amina (intermediario **C3.4**) y ácido 3-cianofenilborónico rindió el compuesto del título (rendimiento de 10%) en forma de un sólido incoloro. EM (PIP): $m/z = 446,0$ $[M+H]^+$.

60

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



en la que:

V es $-CR^{7a}R^{7b}-$,
W es $-CR^{2a}R^{2b}-$,
X es $-CR^{1a}R^{1b}-$, $-O-$, $-S-$ o $-SO_2-$,
Y $-NH-C=O-$,
Z se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) heteroarilo,
- ii) heteroarilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados individualmente de entre R^8 ,
- iii) arilo, y
- iv) arilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados individualmente de entre R^8 ,

R^{1a} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) hidrógeno,
- ii) halógeno, y
- iii) alquilo- C_{1-6} ,

R^{1b} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) hidrógeno,
- ii) halógeno, y
- iii) alquilo- C_{1-6} ,

R^{2a} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) hidrógeno, y
- ii) alquilo- C_{1-6} ,

R^{2b} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) hidrógeno,
- ii) arilo, y
- iii) alquilo- C_{1-6} ,

o R^{2a} y R^{2b} conjuntamente con el C al que se encuentran unidos forman un heterociclilo,

R^3 es F,

R^4 es F,

R^5 es H,

R^6 es H,

R^{7a} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) hidrógeno, y
- ii) alquilo- C_{1-6} ,

R^{7b} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) hidrógeno, y
- ii) alquilo- C_{1-6} ,

R^8 se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) ciano,
- ii) ciano-alquilo C_{1-6} ,
- iii) halógeno,
- iv) halógeno-alcoxi C_{1-6} ,
- v) halógeno-alquilo C_{1-6} ,
- vi) alcoxi- C_{1-6} ,
- vii) alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ,
- viii) alquinilo C_{2-6} , y
- ix) alquilo- C_{1-6} ,

n es 0 ó 1,
m es 0 ó 1;
p es 0 ó 1,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

V es $-CR^{7a}R^{7b}-$,
W es $-CR^{2a}R^{2b}-$,
X es $-CR^{1a}R^{1b}-$, -O-, -S- o $-SO_2-$,
Y $-NH-C=O-$,

Z se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) heteroarilo,
- ii) heteroarilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados individualmente de entre R^8 , y
- iii) arilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados individualmente de entre R^8 ,

R^{1a} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) hidrógeno,
- ii) halógeno, y
- iii) alquilo- C_{1-6} ,

R^{1b} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) hidrógeno,
- ii) halógeno, y
- iii) alquilo- C_{1-6} ,

R^{2a} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) hidrógeno, y
- ii) alquilo- C_{1-6} ,

R^{2b} se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) hidrógeno,
- ii) fenilo, y
- iii) alquilo- C_{1-6} ,

o R^{2a} y R^{2b} conjuntamente con el C al que se encuentran unidos forman tetrahidropiranilo,

R^3 es halógeno,
 R^4 es halógeno,
 R^5 es hidrógeno,
 R^6 es hidrógeno,

R^{7a} es hidrógeno,
 R^{7b} es hidrógeno,
 R⁸ se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- 5 i) ciano,
 ii) halógeno,
 iii) halógeno-alquilo C₁₋₆, y
 iv) alcoxi-C₁₋₆,
- 10 n es 0 ó 1,
 m es 0 ó 1;
 p es 0 ó 1,
- o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 15 3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que n es 0.
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es -CR^{1a}R^{1b}- y R^{1a} y R^{1b} son ambos hidrógeno.
- 20 5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que p es 0.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es -O-.
- 25 7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y 6, en el que p es 1, W es -CR^{2a}R^{2b}- y R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno.
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que m es 0.
- 30 9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que m es 1.
10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que Z es heteroarilo sustituido con halógeno o ciano.
- 35 11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, seleccionado de entre el grupo que consiste de:
- 40 (R)-7-(5-cloropiridín-3-il)-5',5'-difluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina, formato de (2'R,4R)-6'-(5-cloropiridín-3-il)-5,5'-difluoro-5,5'',6,6''-tetrahidro-4''H-dispiro[1,3-oxazín-4,4'-cromén-2',3''-pirán]-2-amina,
- (2RS,4R)-5',5'-difluoro-2-fenil-6-(pirimidín-5-il)-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina, (2RS,4R)-6-(3,5-diclorofenil)-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina, (2RS,4R)-6-(3,5-diclorofenil)-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxazepín]-3'-amina, (2RS,4R)-6-(5-cloropiridín-3-il)-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina,
- 45 (2RS,4R)-6-(5-cloropiridín-3-il)-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxazepín]-3'-amina, (2RS,4R)-6',6'-difluoro-2-fenil-6-(pirimidín-5-il)-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxazepín]-3'-amina,
- 50 formato de (2'S,4R)-6'-(5-cloropiridín-3-il)-5,5'-difluoro-5,5'',6,6''-tetrahidro-4''H-dispiro[1,3-oxazín-4,4'-cromén-2',3''-pirán]-2-amina,
- (R)-3-(2'-amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-6-il)benzonitrilo, (R)-4,4,5,5'-tetrafluoro-7-(5-fluoropiridín-3-il)-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina,
- 55 (R)-5-(2'-amino-4,4,5,5'-tetrafluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxazín]-7-il)nicotinonitrilo, (R)-5-(2'-amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-6-il)nicotinonitrilo, (R)-5-(2'-amino-5',5'-difluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxazín]-7-il)nicotinonitrilo, (R)-5',5'-difluoro-6-(5-metoxipiridín-3-il)-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina, (R)-5',5'-difluoro-6-(pirimidín-5-il)-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina,
- 60 (R)-5',5'-difluoro-6-(pirimidín-5-il)-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina, (R)-6-(2-cloropiridín-4-il)-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina, (R)-6-(3,5-diclorofenil)-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina, (R)-6-(3,5-diclorofenil)-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina,

- (R)-6-(3,5-diclorofenil)-6',6'-difluoro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxazepín]-3'-amina,
 (R)-6-(5-cloropiridín-3-il)-5',5'-difluoro-2,2-dimetil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina,
 (R)-6-(5-cloropiridín-3-il)-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina,
 (R)-6'-(5-cloropiridín-3-il)-5,5'-difluoro-5,6'-dihidrospiro[[1,3]oxazín-4,4'-tiocromán]-2'-amina,
 (R)-6-(5-cloropiridín-3-il)-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina,
 (R)-6-(5-cloropiridín-3-il)-6',6'-difluoro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4] oxazepín]-3'-amina,
 (R)-7-(5-cloropiridín-3-il)-4,4,5',5'-tetrafluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxazín]-2'-
 amina,
 (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-2,2-dimetil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3] oxazín]-6-il)-5-
 cloropicolinamida,
 (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-2,2-dimetil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-
 cianopicolinamida,
 (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-cianopicolinamida,
 (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3] oxazín]-6-il)-5-cloropicolinamida,
 (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-fluoropicolinamida,
 (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-
 (trifluorometil)picolinamida,
 (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxazín]-7-il)-5-
 cloropicolinamida,
 (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3]oxazín]-7-il)-5-
 cianopicolinamida,
 (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-4,4-dimetil-3,4,5',6'-tetrahidro-2H-spiro[naftalén-1,4'-[1,3] oxazín]-7-il)-5-
 cianopicolinamida,
 (R)-N-(2-amino-5,5'-difluoro-5,6'-dihidrospiro[[1,3] oxazín-4,4'-tiocromán]-6-il)-5-cloropicolinamida,
 (R)-N-(2-amino-5,5'-difluoro-5,6'-dihidrospiro[[1,3]oxazín-4,4'-tiocromán]-6-il)-5-cianopicolinamida,
 (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-cloropicolinamida,
 (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-cianopicolinamida,
 (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-4-cloro-1H-pirazol-5-
 carboxamida,
 (R)-N-(3'-amino-6',6'-difluoro-3,4,6',7'-tetrahidro-2H,2'H-spiro [naftalén-1,5'-[1,4] oxazepín]-7-il)-5-
 cianopicolinamida,
 (R)-N-(3'-amino-6',6'-difluoro-3,4,6',7'-tetrahidro-2H,2'H-spiro[naftalén-1,5'-[1,4]oxazepín]-7-il)-5-
 cloropicolinamida,
 (R)-N-(3'-amino-6',6'-difluoro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxazepín]-6-il)-5-cianopicolinamida,
 (R)-N-(3'-amino-6',6'-difluoro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxazepín]-6-il)-5-cloropicolinamida,
 (R)-N-(3'-amino-6',6'-difluoro-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxazepín]-6-il)-3,5-
 dicloropicolinamida,
 3-((2RS,4R)-2'-amino-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-6-il)benzonitrilo,
 3-((2RS,4R)-3'-amino-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4] oxazepín]-6-
 il)benzonitrilo,
 formato de 3-[(2'R,4R)-2-amino-5,5'-difluoro-5,5'',6,6''-tetrahidro-4''H-dispiro[1,3-oxazín-4,4'-cromén-2',3''-
 pirán]-6''-il]benzonitrilo,
 5-((2RS,4R)-2'-amino-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-6-il)nicotinonitrilo,
 5-((2RS,4R)-3'-amino-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxazepín]-6-
 il)nicotinonitrilo,
 N-((2R or 2S,4R)-2'-amino-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-
 cloropicolinamida,
 N-((2R or 2S,4R)-2'-amino-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-
 cianopicolinamida,
 N-((2R or 2S,4R)-2'-amino-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-
 fluoropicolinamida,
 N-((2R or 2S,4R)-2'-amino-5',5'-difluoro-2-fenil-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-
 (trifluorometil)picolinamida,
 N-((2RS,4R)-3'-amino-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxazepín]-6-il)-5-
 (trifluorometil)picolinamida,
 N-((2RS,4R)-3'-amino-6',6'-difluoro-2-fenil-6',7'-dihidro-2'H-spiro[cromán-4,5'-[1,4]oxazepín]-6-il)-5-
 cianopicolinamida,
 N-[(2'R,4R)-2-amino-5,5'-difluoro-5,5'',6,6''-tetrahidro-4''H-dispiro[1,3-oxazín-4,4'-cromén-2',3''-pirán]-6''-il]-
 5-cianopiridín-2-carboxamida,
 N-[(4R)-2-amino-5,5'-difluoro-1',1'-dióxido-2',3',5,6-tetrahidrospiro[1,3-oxazín-4,4'-tiocromén]-6''-il]-5-
 cloropiridín-2-carboxamida y
 N-[(4R)-2-amino-5,5'-difluoro-1',1'-dióxido-2',3',5,6-tetrahidrospiro[1,3-oxazín-4,4'-tiocromén]-6''-il]-5-
 cianopiridín-2-carboxamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, seleccionado de entre el grupo que consiste de:

(R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-cianopicolinamida,
 (R)-6-(5-cloropiridín-3-il)-5',5'-difluoro-5',6'-dihidrospiro[cromán-4,4'-[1,3]oxazín]-2'-amina,
 (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-cloropicolinamida y
 (R)-N-(2'-amino-5',5'-difluoro-2,3,5',6'-tetrahidrospiro[indén-1,4'-[1,3]oxazín]-6-il)-5-fluoropicolinamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

13. Compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.

14. Compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 12 para la utilización como sustancia terapéuticamente activa para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracterizados por niveles elevados de β -amiloide y/o oligómeros de β -amiloide y/o placas de β -amiloide y depósitos adicionales, o la enfermedad de Alzheimer, la diabetes o la diabetes de tipo 2.

15. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un portador farmacéuticamente aceptable y/o una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.