

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 832**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/5355 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2012 E 15197854 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 3023423**

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

30 Prioridad:

25.08.2011 US 201161527172 P

28.06.2012 US 201261665395 P

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

24.10.2017

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

LUEOEND, RAINER MARTIN;

MACHAUER, RAINER;

RUEEGER, HEINRICH y

VEENSTRA, SIEM JACOB

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 638 832 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

Campo de la invención

- 5 La invención se relaciona con nuevos derivados de oxazina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas de los mismos, combinaciones farmacéuticas de los mismos, y su uso como medicamentos, particularmente para el tratamiento de neurodegeneración a través de la inhibición de BACE-1 o diabetes a través de la inhibición de BACE-2

Antecedentes de la invención

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

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

- 30 BACE-1, también conocida como Asp2 o Memapsina 2, es una proteasa aspártica transmembrana altamente expresada en las neuronas. Se colocaliza con su sustrato de APP en compartimentos endocíticos y Golgi (Willem M, Lammich S, Haass C (2009) *Semin.Cell Dev.Biol*; 20 (2):175-182).

- 35 Los estudios de deficiencia genética en ratones han demostrado la ausencia de formación de péptido amiloide, mientras que los animales están sanos y fértiles (Ohno M, et al (2007) *Neurobiol.Dis.*; 26 (1):134-145). La ablación genética de BACE-1 en ratones que sobreexpresan APP ha demostrado la ausencia de la formación de placa, y el reverso de los déficits cognitivos (Ohno M, et al (2004) *Neuron*; 41 (1):27-33). Los niveles de BACE-1 están elevados en el cerebro de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer esporádica (Hampel H, Shen Y (2009) *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*; 69 (1):8-12).

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

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

- 50 La proteína transmembrana 27 (TMEM27 o colectrina) juega un papel importante en la proliferación de las células β y en la secreción de insulina (Pinar Akpinar, Satoru Kuwajima, Jan Krützfeldt y Markus Stoffel (2005) *Tmem27: Cell Metabolism.* 2(6) 385-397) y ha sido identificado como un sustrato para BACE-2 (WO 2010/063718). Tmem27 existe como un dímero y el dominio extracelular se escinde y se desprende del plasma en una forma específica de células

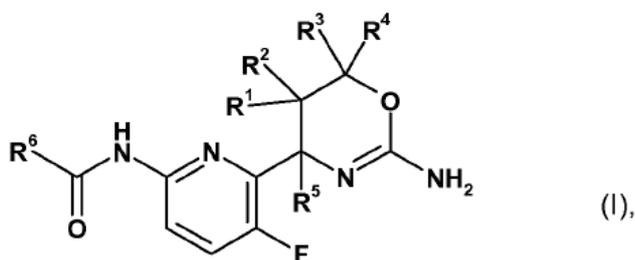
- 5 β . La sobreexpresión de Tmem27 de longitud completa, pero no la proteína truncada o soluble, aumenta la proliferación de células β , lo que sugiere que la proteína de longitud completa es necesaria para esta función biológica. El Tcf1 (factor-1 α nuclear de hepatocitos, HNF-1 α) controla la transcripción de TMEM27. Los ratones con delección dirigida de Tcf1 muestran una disminución de la masa de células β , y la anulación de Tmem27 usando RNAi da como resultado una reducción de la proliferación celular. Los ratones transgénicos con aumento de la expresión de Tmem27 en las células β pancreáticas muestran una mayor masa de células β en comparación con sus compañeros de camada de tipo silvestre. Estos datos indican que TMEM27 desempeña un papel en el control de la masa de células β y que la inhibición de BACE-2 que escinde TMEM27 podría ser útil para tratar la pérdida de masa y función de las células β , la causa subyacente de la diabetes.
- 10 En conjunto, estos hallazgos sugieren que la inhibición de BACE-2 puede ser una estrategia terapéutica favorable para el tratamiento y la prevención de trastornos metabólicos relacionados con la disminución de la masa y/o función de las células β , tales como la diabetes tipo 2.

- 15 Derivados de oxazina que tienen actividad BACE-1 y/o BACE-2 se describen en la bibliografía, por ejemplo, WO 2011/069934 A1. Sin embargo, hay un requisito continuo de diversos inhibidores de BACE estructuralmente adicionales que puede tener propiedades mejoradas en términos de su actividad inhibidora, selectividad, solubilidad, metabolismo, farmacocinética y/o perfil de seguridad. También puede ser ventajoso identificar compuestos que muestran actividad inhibidora selectiva de BACE-1 sobre BACE-2 o BACE-2 sobre BACE-1.

Resumen de la invención

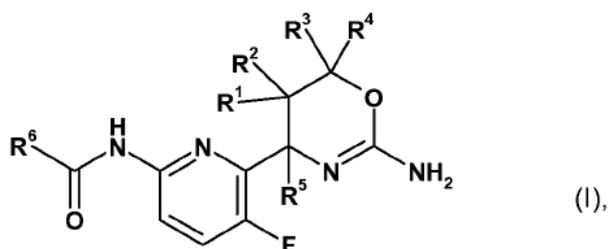
- 20 Por lo tanto, la presente invención se relaciona con derivados de oxazina novedosos que tienen actividad inhibidora de BACE, a su preparación, a su uso médico y a los medicamentos que los contienen.

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



en donde

- 25 R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o halógeno;
- R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o C_{1-3} alquilo; o R^3 y R^4 tomados en conjunto son ciclopropilo; o R^1 y R^4 are hidrógeno y R^2 y R^3 tomados en conjunto son $-CH_2-O-CH_2-$;
- R^5 es C_{1-3} alquilo, halógeno- C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi- C_{1-3} alquilo; y
- 30 R^6 es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y en donde dicho fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, halógeno- C_{1-4} alquilo, halógeno- C_{1-4} alquiltio, halógeno- C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alcoxi-
- C_{2-4} alquenoilo, C_{1-4} alcoxi- C_{2-4} alquenoilo, hidroxilo- C_{1-4} alquilo, hidroxilo- C_{2-4} alquenoilo y hidroxilo- C_{2-4} alquenoilo.
- 35 Más particularmente, en un segundo aspecto la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde

R¹ y R² son independientemente hidrógeno o halógeno;

R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o C₁₋₃ alquilo; o R³ y R⁴ tomados en conjunto son ciclopropilo;

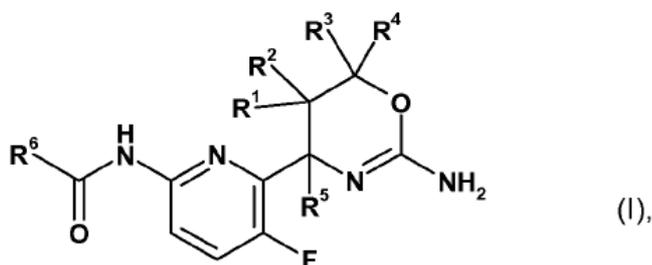
5 R⁵ es C₁₋₃ alquilo, halógeno-C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ alcoxi-C₁₋₃ alquilo; y

R⁶ es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y en donde dicho fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C₁₋₄ alquilo, halógeno-C₁₋₄ alquilo, halógeno-C₁₋₄ alquiltio, halógeno-C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alcoxi-

10

C₂₋₄ alqueno, C₁₋₄ alcoxi-C₂₋₄ alqueno, hidroxilo-C₁₋₄ alquilo, hidroxilo-C₂₋₄ alqueno y hidroxilo-C₂₋₄ alqueno.

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



15 en donde

R¹ y R² son independientemente hidrógeno o halógeno;

R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o C₁₋₃ alquilo; o R³ y R⁴ tomados en conjunto son ciclopropilo;

R⁵ es C₁₋₃ alquilo, halógeno-C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ alcoxi-C₁₋₃ alquilo; y

20 R⁶ es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y en donde dicho fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C₁₋₄ alquilo, halógeno-C₁₋₄ alquilo, halógeno-C₁₋₄ alquiltio, halógeno-C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alquiltio.

Definiciones

25 Tal como se utiliza en este documento, el término C₁₋₄ alquilo se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a cuatro átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un solo enlace. Ejemplos de C₁₋₄ alquilo incluyen metilo, (R)-metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropil) n-butilo y 1,1-dimetiletilo (t-butilo). El término "C₁₋₃ alquilo" se refiere a radicales alquilo como se definen aquí que tienen de uno a tres átomos de carbono.

30 Tal como se utiliza en este documento, el término "C₂₋₄ alqueno" se refiere a un grupo de radicales de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos

un doble enlace, que tiene de dos a cuatro átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un solo enlace. Ejemplos de C₂₋₆ alqueno incluyen, eteno, prop-1-eno y but-1-eno.

- 5 Tal como se utiliza en este documento, el término "C₂₋₄ alquino" se refiere a un grupo de radicales de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene de dos a cuatro átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un solo enlace. Ejemplos de C₂₋₄ alquino incluyen etino, prop-1-ino y but-1-ino.

Tal como se utiliza en este documento, el término "C₁₋₄ alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula -O-R_a en la que R_a es un radical C₁₋₄ alquilo como se ha definido anteriormente. Ejemplos de C₁₋₄ alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi e isobutoxi. El término "C₁₋₃ alcoxi" debe interpretarse en consecuencia.

- 10 Tal como se utiliza en este documento, el término "C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_a -O-R_a en la que cada R_a es independientemente un radical C₁₋₄ alquilo como se ha definido anteriormente. El átomo de oxígeno puede unirse a cualquier átomo de carbono en cualquier radical alquilo. Ejemplos de C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alquilo incluyen metoxi-metilo, metoxi-etilo, etoxi-etilo, 1-etoxi-propilo y 2-metoxi-butilo. El término "C₁₋₃ alcoxi-C₁₋₃ alquilo" debe ser interpretado en consecuencia.

- 15 Tal como se utiliza en este documento, el término "C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula -O-R_a -O-R_a en la que cada R_a es independientemente un radical C₁₋₄ alquilo como se ha definido anteriormente. Los átomos de oxígeno pueden estar unidos a cualquier átomo de carbono del radical alquilo. Ejemplos de C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alcoxi incluyen metoxi-metoxi, metoxi-etoxi, etoxi-etoxi, 1-etoxi-propilo y 2-metoxi-butoxi.

- 20 Tal como se utiliza en este documento, el término "C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alquiltio" se refiere a un radical de la fórmula -S-R_a -O-R_a en la que cada R_a es independientemente un radical C₁₋₄ alquilo como se definió anteriormente. Los átomos de oxígeno y azufre pueden estar unidos a cualquier átomo de carbono de radical alquilo. Ejemplos de C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alquiltio incluyen metoxi-metiltio, metoxi-etiltio, etoxi-etiltio, 1-etoxi-propiltio y 2-metoxi-butiltio.

- 25 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "C₁₋₄ alcoxi-C₂₋₄ alqueno" se refiere a un radical de la fórmula -R_b-O-R_a en la que R_a es un radical C₁₋₄ alquilo como se ha definido anteriormente y R_b es un radical C₂₋₄ alqueno. El átomo de oxígeno puede estar unido a cualquier átomo de carbono en el radical alquilo y cualquier átomo de carbono en el radical alqueno. Ejemplos de C₁₋₄ alcoxi-C₂₋₄ alcoxi incluyen metoxi-eteno, etoxi-eteno, 3-metoxi-propeno, 1-etoxi-propeno y 2-metoxi-butenilo.

- 30 Tal como se utiliza en este documento, el término C₁₋₄ alcoxi-C₂₋₄ alquino se refiere a un radical de la fórmula -R_b-O-R_a en la que R_a es un radical C₁₋₄ alquilo como se ha definido anteriormente y R_b es un radical C₂₋₄ alquino. El átomo de oxígeno puede estar unido a cualquier átomo de carbono en el radical alquilo y cualquier átomo de carbono disponible en el radical alquino. Ejemplos de C₁₋₄ alcoxi-C₂₋₄ alquino incluyen metoxi-etino, etoxi-etino, 3-metoxi-propino, 1-etoxi-propino y 2-metoxi-butino.

El término "halógeno" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

- 35 Tal como se utiliza en este documento, el término "halógeno-C₁₋₄ alquilo" se refiere a un radical C₁₋₄ alquilo, como se ha definido anteriormente, sustituido por uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente. Ejemplos de halógeno-C₁₋₄ alquilo incluyen trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1-bromometil-2-bromoetilo. El término "halógeno-C₁₋₃ alquilo" debe interpretarse en consecuencia.

- 40 Tal como se utiliza en este documento, el término "halógeno-C₁₋₄ alquiltio" se refiere a un radical de la fórmula -S-R_a en la que R_a es un radical halógeno-C₁₋₄ alquilo como se ha definido anteriormente. Ejemplos de halógeno-C₁₋₄ alquiltio incluyen trifluorometiltio, difluorometiltio, fluorometiltio, triclorometiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, 1-fluorometil-2-fluoroetiltio, 3-bromo-2-fluoropropiltio y 1-bromometil-2-bromoetiltio.

- 45 Tal como se utiliza en este documento, el término "halógeno-C₁₋₄ alcoxi" se refiere a un radical C₁₋₄ alcoxi, como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más radicales halo, como se definió anteriormente. Ejemplos de halógeno-C₁₋₄ alcoxi incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi, triclorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1-fluorometil-2-fluoroetoxi, 3-bromo-2-fluoropropoxi y 1-bromometil-2-bromoetoxi.

- 50 Tal como se utiliza en este documento, el término "heteroarilo" se refiere a un radical de anillo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente de nitrógeno, oxígeno y azufre. El radical heteroarilo puede unirse mediante un átomo de carbono o un heteroátomo. Ejemplos de heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo y piridilo.

Tal como se utiliza en este documento, el término "hidroxi C₁₋₄ alquilo" se refiere a un radical C₁₋₄ alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno del radical C₁₋₄ alquilo se sustituye por OH.

Ejemplos de hidroxil C₁₋₄ alquilo incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo y 2-hidroxibutilo.

5 Tal como se utiliza en este documento, el término "hidroxil C₂₋₄ alqueno" se refiere a un radical C₂₋₄ alqueno como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno del radical C₂₋₄ alqueno se sustituye por OH. Ejemplos de hidroxil C₁₋₄ alquilo incluyen 2-hidroxieteno, 2-hidroxipropeno, 3-hidroxipropeno y 2-hidroxibuteno.

Tal como se utiliza en este documento, el término "hidroxil C₂₋₄ alquino" se refiere a un radical C₂₋₄ alquino como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno del radical C₂₋₄ alquino se sustituye por OH. Ejemplos de hidroxil C₁₋₄ alquilo incluyen 2-hidroxietino, 3-hidroxipropeno y 2-hidroxibuteno.

10 Tal como se utiliza en este documento, el término "un", "una", "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se han de interpretar para cubrir tanto el singular como plural a menos que se indique lo contrario en este documento o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") provisto en este documento está destinado únicamente para clarificar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otro modo.

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

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

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

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

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

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

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

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

Descripción detallada de la invención

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

- 10 Realización 1: un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el primer aspecto de la invención.

Realización 2: un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el segundo aspecto de la invención.

- 15 Realización 3: un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el tercer aspecto de la invención.

Realización 4: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o flúoro.

Realización 5: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 y R^2 son ambos flúoro.

- 20 Realización 6: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o metilo.

Realización 7: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 y R^4 son ambos hidrógeno.

- 25 Realización 8: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es metilo, fluorometilo, difluorometilo, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo o etoxietilo.

Realización 9: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es metilo.

- 30 Realización 10: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y en donde dicho fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, halógeno- C_{1-4} alquilo, halógeno- C_{1-4} alquiltio, halógeno- C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alquiltio.

- 35 Realización 11: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y en donde dicho fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, halógeno- C_{1-4} alquilo, halógeno- C_{1-4} alquiltio, halógeno- C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alquiltio.

- 40 Realización 12: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 Es un grupo piridilo o pirazinilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, halógeno- C_{1-4} alquilo, halógeno- C_{1-4} alquiltio, halógeno- C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alquiltio.

- 45 Realización 13: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 Es un grupo piridilo o pirazinilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, halógeno- C_{1-4} alquilo, halógeno- C_{1-4} alquiltio, halógeno- C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alcoxi- C_{2-4} alquenoilo, C_{1-4} alcoxi- C_{2-4} alquinoilo, hidroxilo- C_{1-4} alquilo, hidroxilo- C_{2-4} alquenoilo e hidroxilo- C_{2-4} alquinoilo.

5 Realización 14: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es un grupo piridin-2-ilo o un grupo pirazin-2-ilo que está sustituido con 2 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes está situado en la posición para y uno de los sustituyentes está situado en la posición orto del grupo piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo con relación al enlazador amida y en donde los sustituyentes son independientemente seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, halógeno- C_{1-4} alquilo, halógeno- C_{1-4} alquiltio, halógeno- C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alcoxi- C_{2-4} alquenoilo, C_{1-4} alcoxi- C_{2-4} alquinoilo, hidroxilo- C_{1-4} alquilo, hidroxilo- C_{2-4} alquenoilo y hidroxilo- C_{2-4} alquinoilo.

10 Realización 15: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es un grupo piridin-2-ilo que está sustituido con 2 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes está situado en la posición para y uno de los sustituyentes está situado en la posición orto del grupo piridin-2-ilo con relación al enlazador amida y en donde los sustituyentes son independientemente seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, halógeno- C_{1-4} alquilo, halógeno- C_{1-4} alquiltio, halógeno- C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alquiltio y C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alquiltio.

15 Realización 16: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es un grupo piridin-2-ilo que está sustituido con 2 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes está situado en la posición para y uno de los sustituyentes está situado en la posición orto del grupo piridin-2-ilo con relación al enlazador amida y en donde los sustituyentes son independientemente seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, 3-fluoro-propoxi, fluorometoxi, 3-metoxi-propinilo, 2-metoxi-etoxi y 3-hidroxio-propinilo.

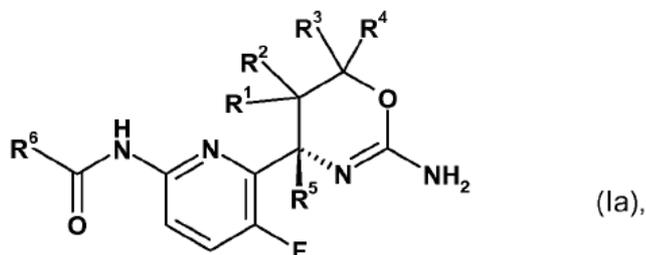
20 Realización 17: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es un grupo piridin-2-ilo que está sustituido con 2 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes está situado en la posición para y uno de los sustituyentes está situado en la posición orto del grupo piridin-2-ilo con relación al enlazador amida y en donde los sustituyentes son independientemente seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi.

25 Realización 18: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es un grupo pirazin-2-ilo que está sustituido con 2 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes está situado en la posición para y uno de los sustituyentes está situado en la posición orto del grupo pirazin-2-ilo con respecto al enlazador amida y en donde los sustituyentes son independientemente seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, 3-fluoro-propoxi, fluorometoxi, 3-metoxio-propinilo, 2-metoxio-etoxi y 3-hidroxio-propinilo.

30 Realización 19: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es 5-ciano-3-metil-piridin-2-ilo.

35 Realización 20: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es 3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-ilo.

Realización 21: un compuesto de acuerdo con la realización 3 de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



40 en donde

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o halógeno;

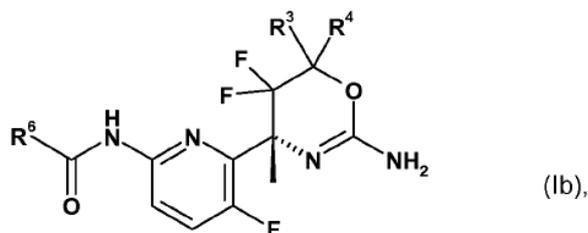
R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o C_{1-3} alquilo; o R^3 y R^4 tomados en conjunto son ciclopropilo;

R^5 es C_{1-3} alquilo, halógeno- C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi- C_{1-3} alquilo; y

R⁶ es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y en donde dicho fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C₁₋₄ alquilo, halógeno-C₁₋₄ alquilo, halógeno-C₁₋₄ alquiltio, halógeno-C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alquiltio.

5

Realización 22: un compuesto de acuerdo con la realización 3 de fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



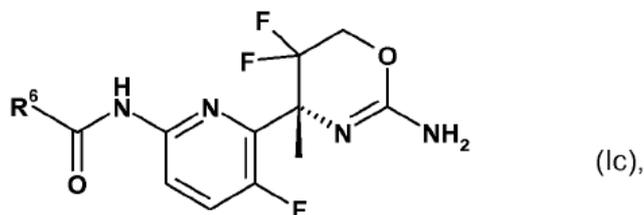
en donde

10 R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o metilo;

y R⁶ es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y en donde dicho fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C₁₋₄ alquilo, halógeno-C₁₋₄ alquilo, halógeno-C₁₋₄ alquiltio, halógeno-C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alquiltio.

15

Realización 23: un compuesto de acuerdo con la realización 3 de fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

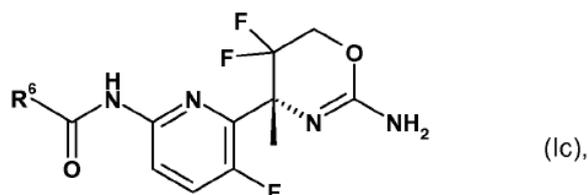


en donde

20 R⁶ es un grupo piridin-2-ilo que está sustituido con 2 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes está situado en la posición para y uno de los sustituyentes está situado en la posición orto del grupo piridin-2-ilo con relación al enlazador amida y en donde los sustituyentes son independientemente seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi.

25

Realización 24: un compuesto de acuerdo con la realización 3 de fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde

R⁶ es un grupo pirazin-2-ilo que está sustituido con 2 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes está situado en la posición para y uno de los sustituyentes está situado en la posición orto del grupo pirazin-2-ilo con respecto al

enlazador amida y en donde los sustituyentes son independientemente seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi.

Realización 25: un compuesto de acuerdo con la realización 2, que se selecciona de:

- 5 [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3] oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-Ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico;
- [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3] oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-ciano-piridin-2-carboxílico;
- [6-(2-amino-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3] oxazin- 4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-ciano-piridin-2-carboxílico;
- 10 {6-[2-amino-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il]-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-Ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico;
- {6-[2-amino-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il]-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- 15 [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin- 4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico;
- [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5- fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3,5-Dicloro-piridin-2-carboxílico;
- 20 [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)pirazin-2-carboxílico;
- [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2,2-difluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;
- 25 [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(3-fluoro-propoxi)-pirazin-2-carboxílico;
- [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin 4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-Metoxi-3-metil-piridin-2-carboxílico;
- [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico;
- 30 [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-fluorometoxi-pirazin-2-carboxílico;
- [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;
- 35 [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico;
- [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-fluoro-piridin-2-carboxílico;
- [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 40 [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5- fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-piridin-2-carboxílico;
- [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-(3-metoxi-prop-1-inil)piridin-2-carboxílico;

- [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-difluorometil-pirazin-2-carboxílico;
- [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2-cloro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;
- 5 [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-(2,2-difluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2-fluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;
- 10 [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin- 4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-fluorometoxi-piridin-2-carboxílico;
- [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-etoxi-piridin-2-carboxílico;
- [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(penta-deutero-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;
- 15 [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-carboxílico;
- [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 4-Cloro-1-difluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 20 [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5- fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-pirazin-2-carboxílico;
- [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico;
- [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin- 4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-difluorometil-piridin-2-carboxílico;
- 25 [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-6-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico;
- [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5- fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-Cianopiridin-2-carboxílico;
- 30 [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido y 3-Cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-carboxílico;
- [6-(2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Realización 26: un compuesto de acuerdo con la realización 2, que se selecciona de:
- 35 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3] oxazin- 4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-Ciano3-metil-piridin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3] oxazin- 4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-ciano-piridin-2-carboxílico;
- 40 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3] oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-ciano-piridin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-Ciano3-metil-piridin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;

- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico;
- 5 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)- 5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3,5-Dicloro-piridin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)pirazin-2-carboxílico;
- 10 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2,2-difluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(3-fluoro-propoxi)-pirazin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin- 4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-Metoxi-3-metil-piridin-2-carboxílico;
- 15 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-fluorometoxi-pirazin-2-carboxílico;
- 20 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin- 4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-fluoro-piridin-2-carboxílico;
- 25 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin- 4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-cloro-piridin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5- fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-piridin-2-carboxílico;
- 30 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-(3-metoxi-prop-1-inil)piridin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-difluorometil-pirazin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2-cloro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;
- 35 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-(2,2-difluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2-fluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;
- 40 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-fluorometoxi-piridin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin- 4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-etoxi-piridin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(penta -deutero-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-carboxílico;

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

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

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-(3-hidroxiprop-1-yl)-piridin-2-carboxílico;

10 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-difluorometil-piridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-6-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-Cianopiridin-2-carboxílico;

15 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-carboxílico; y

y [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Debido a uno o más de un átomo de carbono asimétrico, que puede estar presente en un compuesto de fórmula (I), un compuesto correspondiente de fórmula (I) puede existir en forma ópticamente activa pura o en forma de una mezcla de isómeros ópticos, por ejemplo en forma de una mezcla racémica. Todos estos isómeros ópticos puros y todas sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, son parte de la presente invención a menos que el contexto indique otra cosa (por ejemplo, en una realización de la invención que especifique claramente un enantiómero individual).

25 Tal como se utiliza aquí, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se usa aquí, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido en un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponibles en su asociado de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles sobre su asociado de imagen especular. Por lo tanto, a menos que el contexto indique otra cosa (por ejemplo, en una realización de la invención que especifique claramente un único enantiómero), la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto.

30 Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1: 1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se usa para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorrotatoria) en la que rotan el plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D de sodio. Ciertos compuestos descritos aquí contienen uno o más centros o ejes asimétricos y pueden dar lugar así a un enantiómero, diastereómero y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-.

35 Dependiendo de la elección de los materiales de partida y procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en forma de uno de los isómeros posibles o como mezclas de los mismos, por ejemplo como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo en el número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y formas ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (R)- y (S)- pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o se resuelven usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede ser configuración de E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans.

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de los Ejemplos que tiene un centro quiral como un estereoisómero aislado en la configuración R.

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de los Ejemplos que tiene un centro quiral como un estereoisómero aislado en la configuración S.

- 5 En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de los Ejemplos que tiene un centro quiral como una mezcla racémica.

También es posible que los intermedios y compuestos de la presente invención puedan existir en diferentes formas tautómeras, y todas estas formas se incluyen dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tales como isomerizaciones de ceto-enol e imina - enamina. Un ejemplo específico de un tautómero de protones es la unidad estructural de imidazol en el que el protón puede migrar entre los dos nitrógenos del anillo. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de unión.

- 15 Las mezclas resultantes de isómeros se pueden separar sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

20 Todos los racematos resultantes de productos finales o intermedios se pueden resolver en los antípodas ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidos con un ácido o base ópticamente activo, y liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear una unidad estructural básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticas, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, Ácido di-O,O-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

25 Tal como se usa en este documento, los términos "sal" o "sales" se refiere a una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención. "Sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que por lo general no son biológicamente o de otra manera indeseables. Los compuestos de la presente invención pueden ser capaces de formar sales de ácido en virtud de la presencia de grupos amino o grupos similares a los mismos.

30 En una realización, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) como se define en este documento, en forma libre. En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) como se define aquí, en forma de sal. En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) como se define aquí, en forma de sal de adición de ácido. En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) como se define aquí, en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En incluso otra realización, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) como se define en este documento, en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. En incluso otra realización, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) como se define en este documento, en forma de sal clorhidrato. En aún una realización adicional, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal. En aún una realización adicional, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal de adición de ácido. En aún una realización adicional, la invención se relaciona con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En todavía otra realización, la invención se relaciona con uno cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. En incluso otra realización, la invención se relaciona con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos en forma de sal clorhidrato.

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

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

Los ácidos orgánicos a partir de los que las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de una unidad estructural ácida, por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar por reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo por lo general en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo es deseable, cuando sea posible. Las listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

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

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

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

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

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular de deuterio (esto es, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media in vivo o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede ser definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", tal como se utiliza en la presente memoria, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (incorporación de deuterio al 52.5% en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (incorporación de deuterio al 60%), al menos 4500 (incorporación de deuterio al 67.5%), al menos 5000

(75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3, al menos 6466.7 (incorporación de deuterio al 97%), al menos 6600 (incorporación de deuterio al 99%), o al menos 6633.3 (incorporación de deuterio al 99.5%).

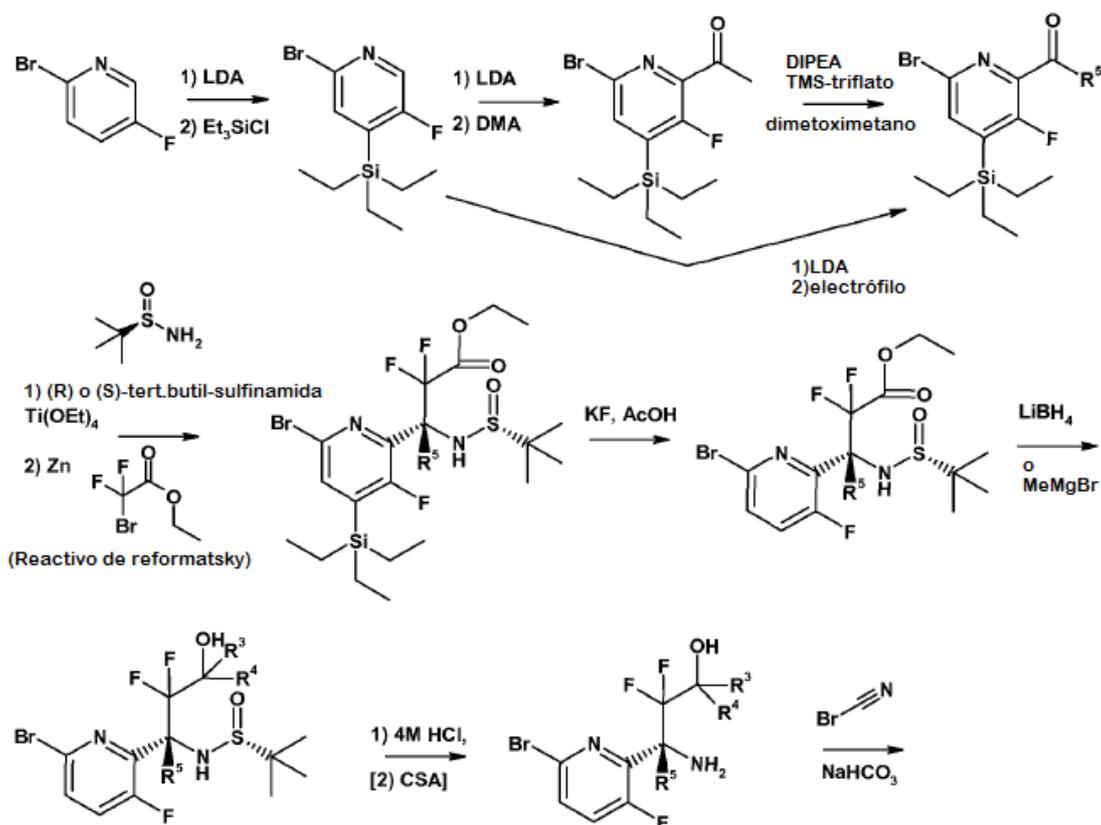
5 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

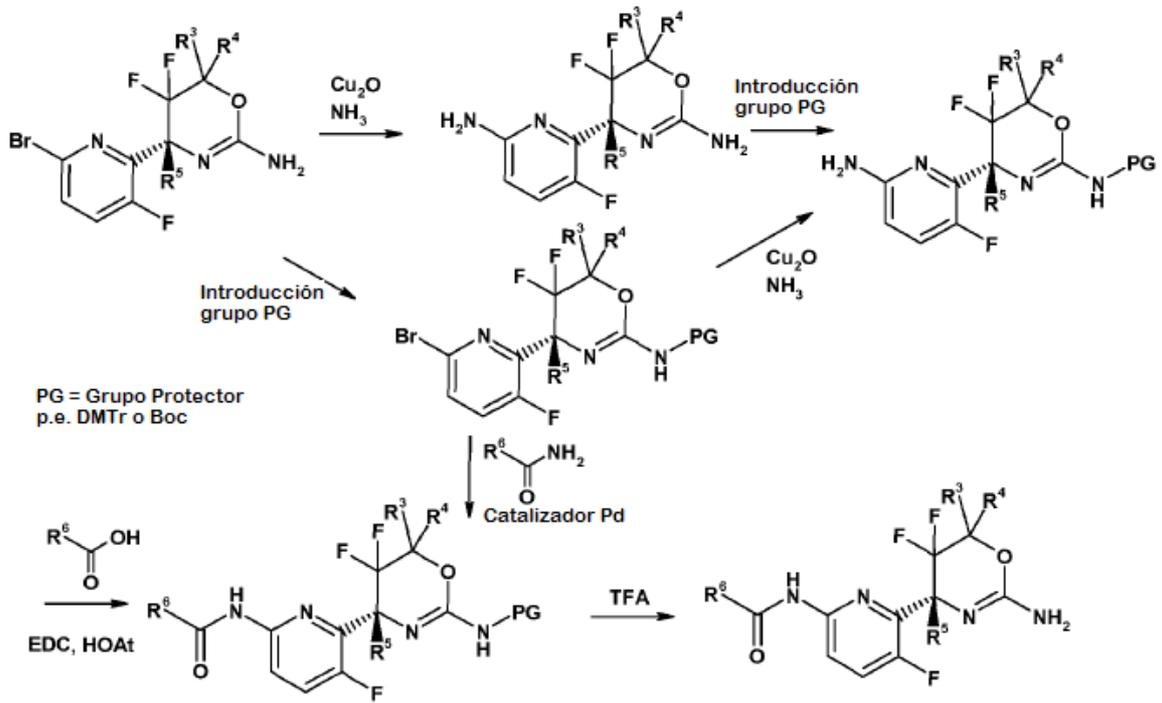
10 Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante rutas de síntesis que incluyen procesos análogos a aquellos bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en este documento. Los materiales de partida están generalmente disponibles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

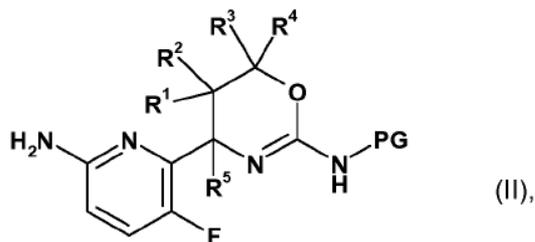
15 Para fines ilustrativos, los esquemas de reacción 1 y 2 representado a continuación proveen rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención, así como intermediarios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de ejemplos a continuación. Los expertos en el arte apreciarán que otras rutas de síntesis se pueden utilizar para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque los materiales de partida y reactivos específicos se representan en los esquemas y se discuten a continuación, otros materiales de partida y reactivos pueden ser fácilmente sustituidos para proporcionar una variedad de derivados y/o

20 condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos a continuación pueden modificarse adicionalmente a la luz de esta divulgación usando química convencional bien conocida por los expertos en la técnica.

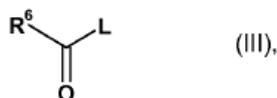
Esquema 1





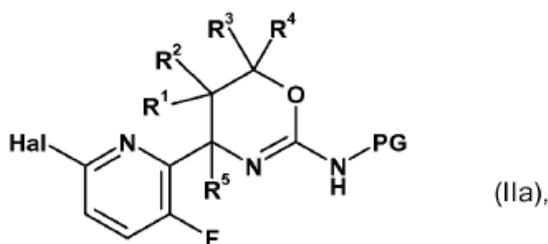


en forma libre o en forma de sal, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen para la fórmula I y PG es un grupo protector, por ejemplo, *N-tert*-butoxicarbonilo, con un compuesto de la fórmula

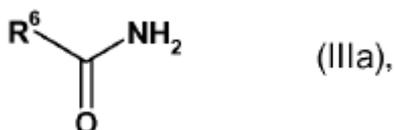


- 5 en forma libre o en forma de sal, en la que R^6 es como se define para la fórmula I y L es un grupo saliente, por ejemplo, un grupo hidroxilo,

b) la reacción de un compuesto de la fórmula



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



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

- c) la reducción opcional, oxidación u otra funcionalización del compuesto resultante,
- 15 d) la escisión de cualquiera del(los) grupo(s) protector(es) opcionalmente presente(s) y
- e) la recuperación del compuesto obtenido de esta manera de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal.

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

20

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

- 25 (i) en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo, tris(dibencilideno-acetona) di paladio, un ligando apropiado, por ejemplo, Xantphos, una base apropiada, por ejemplo, carbonato de cesio, un solvente apropiado, por

ejemplo, dioxano, y a una temperatura apropiada, por ejemplo, de 10 a 100 °C, más apropiadamente de 30 a 85 °C;

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

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

La reducción, oxidación u otra funcionalización opcional adicional de compuestos de fórmula (I) se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

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

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

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

Para aquellos compuestos que contienen un átomo de carbono asimétrico, los compuestos existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales o como mezclas de las mismas, por ejemplo como mezclas racémicas o diastereoméricas. Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias químicas físicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales a los correspondientes enantiómeros puros. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna HPLC quiral comercialmente disponible.

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en los que los componentes de reacción se usan en forma de sus sales o material ópticamente puro. Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir entre sí de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

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

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

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

Ensayo 1: Inhibición de BACE-1 humana

BACE-1 recombinante (dominio extracelular, expresado en baculovirus y purificado utilizando métodos estándar) en concentraciones de 0.1 a 1 nM se incubó con el compuesto de ensayo a diversas concentraciones, durante 1 hora a temperatura ambiente en 100 mM de solución reguladora de acetato, pH 4.5, que contiene 0.1% de CHAPS. La actividad se midió utilizando una concentración final de 3 μ M del sustrato de apagado de fluorescencia Q-C(HSO₃)-Ile-Asp-Leu-Ala -Val-Leu-Asp-HN-CH₂-CH₂-Mca, donde Q = ácido 2-nitro- 5-amino benzoico y Mca = ácido 7-metoxi-4-coumarinil acético. El recambio catalítico se monitorizó en un lector de placas de fluorescencia Spectramax Gemini (Molecular Devices) en microplacas de 96 pozos negros utilizando la longitud de onda de excitación/emisión de 325 nm y 400 nm, respectivamente. El aumento de fluorescencia fue seguido por 15 min, en intervalos de 1 minuto. Las pendientes de fluorescencia/tiempo se calcularon a partir de pozos duplicados y de los pozos sin inhibidor y los valores de IC₅₀ se calcularon mediante un modelo de 4 parámetros logísticos.

Ensayo 2: Inhibición de BACE-2 humana

BACE-2 recombinante (dominio extracelular, expresado en baculovirus y purificado utilizando métodos estándar) en concentraciones de 0.1 a 1 nM se incubó con el compuesto de ensayo a diversas concentraciones, durante 1 hora a temperatura ambiente en 100 mM de solución reguladora de acetato, pH 4.5, que contiene 0.1% de CHAPS. La actividad se midió utilizando una concentración final de 3 μ M del sustrato de apagado de fluorescencia Q-C(HSO₃)-Ile-Asp-Leu-Ala -Val-Leu-Asp-HN-CH₂-CH₂-Mca, donde Q = ácido 2-nitro- 5-amino benzoico y Mca = ácido 7-metoxi-4-coumarinil acético. El recambio catalítico se monitorizó en un lector de placas de fluorescencia Spectramax Gemini (Molecular Devices) en microplacas de 96 pozos negros utilizando la longitud de onda de excitación/emisión de 325 nm y 400 nm, respectivamente.

El aumento de la fluorescencia fue seguido por 15 min, en intervalos de 1 minuto. Las pendientes de fluorescencia/tiempo se calcularon a partir de pozos duplicados y de los pozos sin inhibidor y los valores de IC₅₀ se calcularon mediante un modelo de 4 parámetros logísticos.

Ensayo 3: Inhibición de la catepsina D humana

La catepsina D recombinante (expresada como procatepsina D en baculovirus, purificada utilizando métodos estándar y activada mediante la incubación en solución reguladora de formiato de sodio pH 3.7) se incubó con el compuesto de ensayo a diversas concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en solución reguladora de formiato de sodio o acetato de sodio a un pH apropiado en el intervalo de pH 3.0 a 5.0. Se adiciona sustrato peptídico sintético Mca -Gly-Lys-Pro-Ile-Leu-Phe-Phe-Arg-Leu-Lys(DNP)-D-Arg-NH₂ a una concentración final de 1 a 5 μ M, y el aumento de fluorescencia se registra a una excitación de 325 nm y emisión a 400 nm en un espectrofluorímetro de microplacas, durante 5 a 30 minutos en intervalos de 1 minuto. Los valores de IC₅₀ se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la actividad de catepsina D, como una función de la concentración del compuesto de ensayo.

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

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

Los compuestos de los Ejemplos mostraron los valores de IC₅₀ presentados a continuación, en la Tabla 1 cuando se probó en ensayos 1, 2 y 4. NT = No probado

Tabla 1

Ejemplo No.	Ensayo 1 de BACE-1 IC ₅₀ [μ M]	Ensayo 2 de BACE-2 IC ₅₀ [μ M]	Ensayo 4 liberación amiloide- β 1-40 IC ₅₀ [μ M]
1	0.012	0.066	0.007
2	0.012	0.071	0.008

ES 2 638 832 T3

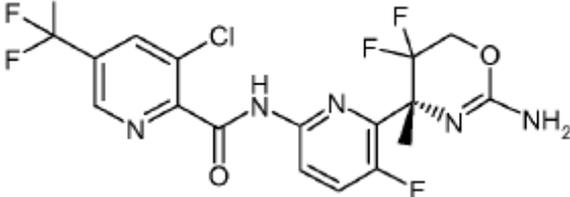
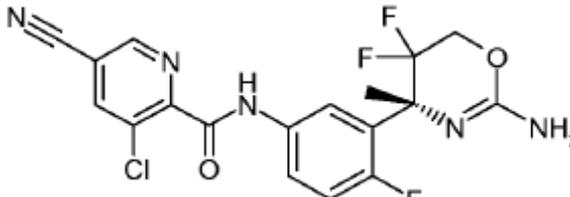
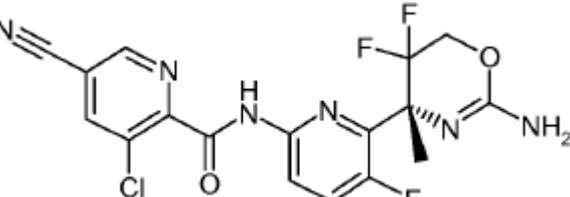
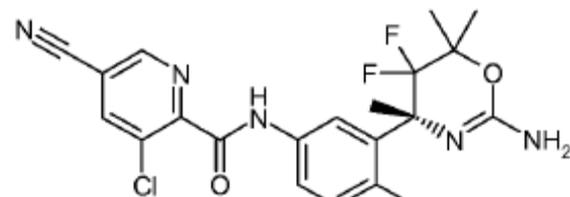
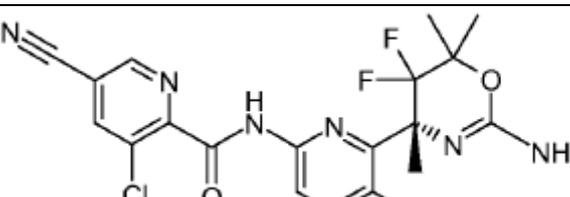
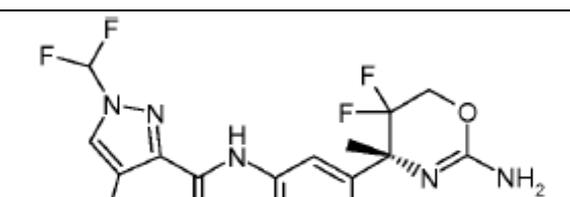
Ejemplo No.	Ensayo 1 de BACE-1 IC ₅₀ [μM]	Ensayo 2 de BACE-2 IC ₅₀ [μM]	Ensayo 4 liberación amiloide-β1-40 IC ₅₀ [μM]
3	0.029	0.14	0.007
4	0.1	0.58	0.049
5	> 10	> 10	> 10
6	0.65	6.6	0.38
7	0.035	0.29	0.027
8	0.16	1.4	0.14
9	0.018	0.004	0.012
10	0.59	3.8	0.6
11	0.83	2.9	0.44
12	1.2	> 10	0.31
13	0.27	0.093	0.082
14	NT	NT	0.54
15	0.11	0.73	0.030
16	0.12	8.9	NT
17	0.24	8.2	0.062
18	0.33	0.12	0.088
19	0.06	0.048	0.045
20	0.36	0.095	0.088
21	0.083	0.84	0.081
22	0.19	0.58	0.06
23	8.7	> 10	2.9
24	0.24	4.5	0.25
25	0.57	> 10	0.48
26	0.11	0.027	0.057
27	0.29	0.42	0.45
28	1.9	10	0.84
29	0.15	5.6	0.07
30	0.019	0.007	0.013
31	0.54	0.49	0.18
32	0.06	0.93	0.019
33	0.14	0.26	0.066

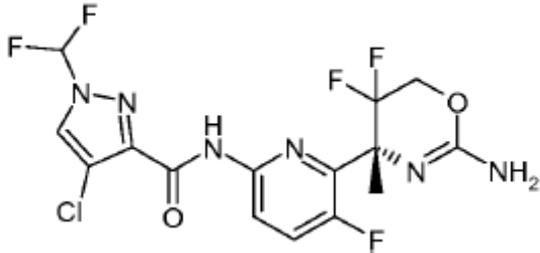
Ejemplo No.	Ensayo 1 de BACE-1 IC ₅₀ [μM]	Ensayo 2 de BACE-2 IC ₅₀ [μM]	Ensayo 4 liberación amiloide-β1-40 IC ₅₀ [μM]
34	> 10	> 10	6.5
35	0.054	0.26	0.014
36	NT	NT	0.058
37	0.064	> 10	0.31

Ensayo 5: Actividad inhibidora in vivo de los compuestos ejemplo

- 5 Ratas machos Sprague-Dawley, 220-280 g de peso, (Charles River, Francia) se dosificaron mediante sonda oral con vehículo solo (0.1% de Tween 80, 0.5% de metilcelulosa en agua) o con el compuesto suspendido en el vehículo en una dosis de 10 micromoles del compuesto por kilogramo de peso corporal, 4 horas antes del sacrificio. El intervalo de tiempo de 4 horas fue seleccionado con el fin de comparar la actividad de los compuestos que tienen suficientes propiedades farmacocinéticas y de biodistribución para reducir el Abeta total del cerebro plazo dentro de aproximadamente tres vidas medias del péptido Abeta40 del cerebro de rata.
- 10 Inmediatamente antes del sacrificio, las ratas anestesiadas (inhalación espontánea, 2 - 5% de isoflurano y aire) se fijaron en un aparato estereotáxico en una plataforma elevada, con anestesia mantenida a través de un cono de la nariz. El ángulo de la cabeza se inclinó hacia abajo, perpendicular al cuerpo, y una aguja hipodérmica rebajada a través de la piel detrás de la cresta occipital, en la Cisterna magna. Se extrajo el líquido cefalorraquídeo (CSF) (~ 50-100 μl), se dispuso en tubos (tubos Eppendorf protein Lo-bind para el análisis de Abeta40, tubos Eppendorf normales para el análisis de compuestos), se congelaron en hielo seco y se almacenaron a -80 °C hasta su análisis.
- 15 A continuación, las ratas se decapitaron inmediatamente bajo la anestesia, se recolectó sangre del tronco para el análisis de niveles de compuesto y el cerebro se recuperó. Una mitad del cerebro anterior se disecó mediante la eliminación del cerebelo y bulbos olfatorios, se congeló en tres piezas en una placa de metal pre-enfriado en CO₂ congelado y se almacenaron en tubos a -80 °C hasta el análisis de Abeta40. Para la otra mitad del cerebro, bulbos olfatorios se desecharon y un corte sagital tomado de la cara medial, con un peso de ~ 200-400 mg, se colocó en tubos de vidrio de HPLC y se congelaron en hielo seco hasta su análisis para los niveles de compuestos.
- 20 Los niveles de Abeta40 soluble en el cerebro de rata y CSF se cuantificaron utilizando un Ultrasensible Abeta40 MULTI-ARRAY (4G8) humano/roedor de 96 pozos Meso Scale Discovery (MSD) (#K110FTE-3, Meso Scale Discovery, Gaithersburg, USA). Se prepararon los homogeneizados de la muestra de cerebro anterior por sonicación en 9 volúmenes (p/v) de TBA enfriado con hielo. Se adicionaron cincuenta μL de 2% de TX-100 en TBS-completo a
- 25 alicuotas de 50 μL del homogeneizado para llegar a una concentración final de 1% de TX-100 en una dilución 1:20. Las muestras se incubaron en hielo, durante 15 min interrumpidos con 3 etapas de vórtice cortas, a continuación, se centrifugaron (100 000 x g, 4 °C, 15 min), y se recolectaron 50 μL de sobrenadante. Este se diluyó adicionalmente 1:5 con solución del Bloqueador A al 3% del kit de MSD a una dilución final de 1:100 y se aplicó a la placa MSD. Se excluyeron las muestras de CSF que contienen sangre. Todas las demás muestras de CSF se diluyeron con 1% de solución del Bloqueador A (a partir del kit del fabricante) para llegar a una dilución 1:20 de CSF. Las curvas de calibración se prepararon en 1% de solución del Bloqueador A enriquecida con péptido sintético Abeta1-40. Las muestras y los estándares de calibración se aplicaron por duplicado en un volumen de 25 μL por pozo. Las concentraciones de Abeta40 de las muestras se estimaron a partir de la curva estándar utilizando SOFTmax PRO 4.0.
- 30
- 35 Los compuestos de los ejemplos 2, 3, 7 y 30 de la presente invención y los de los ejemplos 22, 39 y 71 de WO 2011/069934 A1 mostraron los efectos presentados en la Tabla 2 a continuación en descenso de Abeta en cerebro de rata y CSF cuando se probaron en el ensayo 5. (ns = no significativo estadísticamente (prueba t de Student))

Tabla 2

Ejemplo No.	Estructura	Descenso de Abeta en el cerebro anterior de rata	Descenso de Abeta en CSF de rata
7 Presente Invención		-63.6%	-67.9%
39 WO 2011/069934 A1		-1.4% (n.s.)	-8.2% (n.s.)
2 Presente Invención		-67.1%	-70.7%
22 WO 2011/069934 A1		-7.8% (n.s.)	-17.9%
3 Presente Invención		-20.0%	-35.3%
71 WO 2011/069934 A1		5.6% (n.s.)	-30.4%

30 Presente Invención		-46.6%	-55.2%
---------------------------------	---	--------	--------

5 Las muestras de sangre, CSF y cerebro también fueron analizadas para los niveles de compuestos mediante métodos de cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS). Las muestras de cerebro se mezclaron con 2 volúmenes de solución reguladora de KH_2PO_4 y se homogeneizaron utilizando un dispositivo Covaris®. Ya sea 30 o 50 μL de sangre, CSF o tejido homogeneizado se enriquecen con un estándar interno estructuralmente relacionado y, posteriormente, se mezcla con al menos un volumen de acetonitrilo de 4 veces en exceso (precipitación de proteínas). El sobrenadante ya sea directamente, o después de la dilución con agua, se inyectó en el sistema LC /MS/MS para análisis.

10 Debido a sus propiedades de inhibición hacia las proteasas, y BACE-1, en particular, los agentes de la invención pueden ser útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de una variedad de estados psiquiátricos debilitantes, psicóticos, neurológicos o vasculares, por ejemplo, de una condición, enfermedad o trastorno del sistema vascular o del sistema nervioso, en el que la generación o la agregación de beta -amiloide juega un papel. Basándose en la inhibición de BACE-2 (enzima 2 de escisión APP de sitio beta) o catepsina D, que son homólogos cercanos de las aspartil-proteasas y beta -secretasas de tipo pepsina, y la correlación de expresión de BACE-2 o catepsina D con un potencial más tumorigénico o metastásico de las células tumorales, los agentes de la invención también pueden ser
15 útiles como medicamentos contra el cáncer, por ejemplo, en la supresión del proceso de metástasis asociado con células tumorales. Adicionalmente, basándose en la inhibición de BACE-2 y la correlación de la actividad de BACE-2 con la escisión de TME27 y la masa de células β , los agentes de la invención también pueden ser útiles para tratar o prevenir la pérdida de masa y/o función de células β , por ejemplo en el tratamiento de la diabetes.

20 La dicha condición, enfermedad o trastorno del sistema vascular o del sistema nervioso está ejemplificada por, e incluye, sin limitación, un trastorno de ansiedad, tal como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, una fobia animal u otra fobia específica, incluyendo fobia social, trastorno de ansiedad social, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés, incluyendo trastorno de estrés posttraumático o agudo o trastorno de ansiedad generalizado o inducido por sustancias; una neurosis; convulsiones;
25 epilepsia, especialmente convulsiones parciales, convulsiones simples, complejas o parciales que evolucionan a convulsiones secundariamente generalizadas o convulsiones generalizadas [ausencia (típica o atípica), convulsiones mioclónicas, clónicas, tónicas, tónico-clónicas o atónicas]; convulsiones; migraña; un trastorno afectivo, incluyendo un trastorno depresivo o bipolar, por ejemplo episodio único o trastorno depresivo mayor recurrente, depresión mayor, un trastorno distímico, distimia, trastorno depresivo NOS, trastorno bipolar I o trastorno maniaco bipolar II o
30 trastorno ciclotímico; un trastorno psicótico, incluyendo esquizofrenia o depresión; neurodegeneración, por ejemplo. neurodegeneración derivada de la isquemia cerebral; un proceso degenerativo agudo, traumático o crónico del sistema nervioso, tal como la enfermedad de Parkinson, síndrome de Down, demencia, por ejemplo demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy o una demencia fronto-temporal, un trastorno cognitivo, deterioro cognitivo, por ejemplo un deterioro cognitivo leve, un deterioro de la memoria, una neuropatía amiloide, una neuropatía periférica,
35 enfermedad de Alzheimer, síndrome de Gerstmann-Straeussler-Scheinker, enfermedad de Niemann-Pick, por ejemplo enfermedad del tipo C de Niemann-Pick, inflamación cerebral, una lesión cerebral, de la médula espinal o nervio, por ejemplo una lesión cerebral traumática (TBI), un trauma del nervio o un traumatismo cerebral, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral con amiloidosis, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple o síndrome X frágil; tembladera; angiopatía amiloide cerebral; una encefalopatía, por ejemplo encefalopatía espongiiforme transmisible; apoplejía; un trastorno de la atención, por ejemplo desorden hiperactivo y déficit de
40 atención; síndrome de Tourette; un trastorno del habla, incluyendo tartamudez; un trastorno del ritmo circadiano, por ejemplo en sujetos que sufren los efectos del jet lag o trabajo por turnos; dolor; nocicepción; picazón; emesis, incluyendo emesis aguda, retardada o anticipada, tal como emesis inducida por quimioterapia o radiación, mareo por movimiento o náuseas o vómitos postoperatorios; un trastorno alimentario, incluyendo anorexia nerviosa o bulimia nerviosa; síndrome premenstrual; un espasmo muscular o espasticidad, por ejemplo en pacientes parapléjicos; un trastorno auditivo, por ejemplo tinnitus o deficiencia auditiva relacionada con la edad; incontinencia urinaria; glaucoma; miositis del cuerpo de inclusión; o un trastorno relacionado con sustancias, incluido el abuso o la dependencia de sustancias, incluida una sustancia, como el alcohol, el trastorno de abstinencia. Los agentes de la invención también pueden ser útiles para mejorar la cognición, por ejemplo. en un sujeto que sufre de una
45 enfermedad de demencia, tal como enfermedad de Alzheimer; como premedicación antes de la anestesia o una intervención médica menor, como la endoscopia, incluida la endoscopia gástrica; o como ligandos, por ejemplo. radioligandos o ligandos de tomografía por emisión de positrones (PET).

Debido a sus propiedades inhibitoras frente a BACE-2, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediada por BACE-2. Las enfermedades y trastornos asociados con BACE-2 incluyen: síndrome metabólico (como dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia e hipercoagulabilidad), resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa), obesidad, hipertensión o complicaciones diabéticas (tales como retinopatía, nefropatía, pie diabético, úlceras, macroangiopatías, acidosis metabólica o cetosis, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia), trastorno metabólico de la glucosa, dislipidemias de diferentes orígenes, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, presión arterial alta, fallo cardíaco crónico, síndrome X, diabetes, diabetes mellitus no insulino-dependiente, diabetes Tipo 2, diabetes Tipo 1, trastornos del peso corporal, pérdida de peso, índice de masa corporal y enfermedades relacionadas con la leptina.

Los compuestos de la invención pueden ser adecuados para prevenir la degeneración de células beta tal como apoptosis o necrosis de células beta pancreáticas, para mejorar o restaurar la funcionalidad de células pancreáticas, y/o aumentar el número y/o tamaño de células beta pancreáticas.

Como se usa en la presente memoria, un paciente sufre de "obesidad" si el paciente presenta al menos uno de:

- un índice de masa corporal (IMC), es decir, la masa del paciente (en kg) dividida por el cuadrado de la altura del paciente (en m), de 30 o más;
- una circunferencia absoluta de la cintura de > 102 cm en los hombres o > 88 cm en las mujeres;
- una relación cintura -cadera > 0,9 en hombres o > 0,85 en mujeres; o
- un porcentaje de grasa corporal > 25% en los hombres o > 30% en las mujeres.

Como se usa aquí, un paciente está sufriendo de "diabetes Tipo 2" si cumple con los criterios de la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de Diabetes (Definición y diagnóstico de diabetes mellitus e hiperglucemia intermedia, OMS, 2006), es decir, el paciente presenta al menos uno de:

- una glucosa en plasma en ayunas $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl); o
- una glucosa en plasma venosa $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) 2 horas después de la ingestión de 75 g de glucosa oral.

Tal como se utiliza en la presente memoria, un paciente sufre de "IGT" si cumple con los criterios de la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de IGT (Definición y diagnóstico de diabetes mellitus e hiperglucemia intermedia, WHO, 2006), es decir,

- una glucosa en plasma en ayunas < 7.0 mmol/l (126mg/dl); y
- una glucosa en plasma venosa $\geq 7,8$ y < 11,1 mmol/l (200 mg/dl) 2 horas después de la ingestión de 75 g de carga oral de glucosa.

Como se usa en el presente documento, el término "síndrome metabólico" es un término clínico reconocido usado para describir una condición que comprende combinaciones de diabetes Tipo II, tolerancia a la glucosa alterada, resistencia a insulina, hipertensión, obesidad, aumento de la circunferencia abdominal, hipertrigliceridemia, HDL bajo, hiperuriculación, hipercoagulabilidad y/o microalbuminemia. La American Heart Association ha publicado directrices para el diagnóstico del síndrome metabólico, Grundy, S., et. al., (2006) *Cardiol. Rev.* Vol. 13, Nº 6, páginas 322 - 327.

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

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

En un aspecto adicional, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en asociación con al menos un portador o diluyente

- 5 farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, en asociación con otras sustancias auxiliares, tales como inhibidores de enzimas citocromo P450, agentes de prevención de la degradación de los ingredientes farmacéuticos activos por el citocromo P450, los agentes que mejoran y potencian la farmacocinética de ingredientes farmacéuticos activos, los agentes que mejoran y potencian la biodisponibilidad de principios activos farmacéuticos, etc., por ejemplo, zumo de pomelo, ketoconazol o, preferiblemente, ritonavir. Dicha composición se puede fabricar de manera convencional, por ejemplo, mediante la mezcla de sus componentes. Las formas de dosificación unitarias contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1000, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 500, mg de un agente de la invención.
- 10 Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar en una forma sólida (incluyendo, sin limitación cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluyendo, sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes convencionales inertes, agentes lubricantes, o agentes de solución reguladora, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes y soluciones reguladoras, etc.
- 15 Por lo general, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con
- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílica, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también
- 20 c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.
- 25 Los comprimidos pueden ser recubiertos con película o con recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en el arte.
- Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales
- 30 composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y de desintegración, por ejemplo, almidón
- 35 de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no están recubiertos o recubiertos por técnicas conocidas para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.
- 45 Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos
- 50 convencionales de mezcla, métodos de granulación o de recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0,1-75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.
- Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para administración transdérmica incluyen solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que
- 55

contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de la tasa para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada a lo largo de un periodo de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

5 Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, para la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para suministro por aerosol o similar. Tales sistemas de suministro tópico serán en particular apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas, lociones, pulverizadores solares y similares. Por lo tanto, son particularmente adecuados para uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes potenciadores de la tonicidad, reguladores y conservantes.

10 Según se usa en la presente memoria, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. Pueden ser suministrados convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mezclada, por ejemplo con fosfolípidos) de un inhalador de polvo seco o una presentación de aspersión en aerosol de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado.

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

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

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

30 De acuerdo con lo anterior, en un aspecto adicional, la invención se relaciona con un agente de la invención para uso como un medicamento, por ejemplo, para el tratamiento o prevención de una condición, enfermedad o trastorno neurológico o vascular, en el que la generación o agregación de beta amiloide juega un papel, o para la supresión del proceso de metástasis asociado con células tumorales, o para el tratamiento o prevención de la pérdida de masa y/o función de la célula β . En una realización, la invención se relaciona con un agente de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la actividad de BACE-1, BACE-2 o de catepsina D. En otra realización, la invención se relaciona con un agente de la invención para uso en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve. En una realización adicional, la invención se refiere a un agente de la invención para uso en el tratamiento o prevención de la resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, obesidad, hipertensión o complicaciones diabéticas. En aún otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de la tolerancia a la glucosa alterada o la diabetes tipo 2.

35 En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de un agente de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento, por ejemplo para el tratamiento o la prevención de una condición, enfermedad o trastorno neurológico o vascular, en el que la generación de beta -amiloide o la agregación juega un papel, o para la supresión del proceso de metástasis asociado con células tumorales, o para el tratamiento o prevención de la pérdida de masa y/o función de la célula β . En una realización adicional, la invención se refiere al uso de un agente de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediada por BACE-1, BACE-2 o actividad de catepsina D. En una realización, la invención se refiere al uso de un agente de la invención como ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve. En una realización adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención como ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o prevención de la resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, obesidad, hipertensión o complicaciones diabéticas. En aún otra realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o prevención de la tolerancia a la glucosa alterada o la diabetes tipo 2.

55 En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de un agente de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una condición, enfermedad o trastorno neurológico o vascular, en el que la generación o agregación de betaamiloide juega un papel, o para la supresión del proceso de metástasis

asociado con células tumorales, o para el tratamiento o la prevención de la pérdida de masa y/o función de las células β . En una realización adicional, la invención se refiere al uso de un agente de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediada por BACE-1, BACE-2 o actividad de catepsina D. En una realización, la invención se refiere al uso de un agente de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve. En una realización adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención como ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o prevención de la resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, obesidad, hipertensión o complicaciones diabéticas. En aún otra realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o prevención de la tolerancia a la glucosa alterada o la diabetes tipo 2.

En un aspecto adicional, se describe un método para el tratamiento o prevención de una condición, enfermedad o trastorno neurológico o vascular, en el que la generación o agregación de beta-amiloide desempeña un papel, o para la supresión del proceso de metástasis asociado con células tumorales, o para el tratamiento o prevención de la pérdida de masa y/o función de la célula β , en un sujeto que necesite dicho tratamiento, prevención o supresión, método que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un agente de la invención. En una realización, se describe un método para modular la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de la invención. En otra realización, se describe un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por BACE-1, BACE-2 o actividad de catepsina D, en un sujeto que necesite tal tratamiento o prevención, método que comprende administrar a temperatura ambiental sujeto una cantidad efectiva de un agente de la invención. En aún otra realización, se describe un método para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve, en un sujeto que necesita tal tratamiento o prevención, método que comprende administrar a temperatura ambiental sujeto una cantidad efectiva de un agente de la invención. En una realización adicional, se describe un método para el tratamiento o prevención de la resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes de tipo 2, obesidad, hipertensión o complicaciones diabéticas, en un sujeto que necesita tal tratamiento o prevención, método que comprende administrar a temperatura ambiental sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. En aún una realización adicional, se describe un método para el tratamiento o prevención de la tolerancia a la glucosa alterada o la diabetes de tipo 2, en un sujeto que necesita tal tratamiento o prevención, método que comprende administrar a temperatura ambiental sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

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

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

En una realización, la invención provee un producto que comprende un agente de la invención y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por actividad de BACE-1, BACE-2 o de catepsina D tales como la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, tolerancia alterada a la glucosa o diabetes tipo 2.

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

En una realización, la invención provee un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un agente de la invención. En una realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida o paquete de aluminio dividido. Un ejemplo, de dicho kit es un envase blíster, como por lo general usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares. El kit de la invención puede ser utilizado para la administración de diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos

de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención comprende por lo general instrucciones para la administración.

5 En las terapias de combinación de la invención, el agente de la invención y el otro agente terapéutico puede ser fabricado y/o formulado por los mismos o diferentes fabricantes. Por otra parte, el compuesto de la invención y el otro terapéutico se puede reunir en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación para los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los mismos médicos (o bajo la dirección del médico) poco antes de la administración; (iii) en el propio paciente, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico. De acuerdo con lo anterior, la invención provee un agente de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad BACE-1, BACE-2 o de catepsina D, tales como la enfermedad de Alzheimer, tolerancia alterada a la glucosa o diabetes tipo 2 en donde el medicamento se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o condición mediada por la actividad BACE-1, BACE-2 o catepsina D, tal como enfermedad de Alzheimer, tolerancia a la glucosa alterada o diabetes tipo 2, en donde el medicamento se administra con un agente de la invención.

10 La invención también proporciona un agente de la invención para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad BACE-1, BACE-2 o catepsina D, tal como enfermedad de Alzheimer, tolerancia a la glucosa alterada o diabetes tipo 2, en donde el agente de la invención se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad BACE-1, BACE-2 o catepsina D, tal como enfermedad de Alzheimer, tolerancia a la glucosa alterada o diabetes tipo 2, en donde el otro agente terapéutico se prepara para la administración con un agente de la invención. La invención también proporciona un agente de la invención para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad BACE-1, BACE-2 o catepsina D, tal como enfermedad de Alzheimer, tolerancia a la glucosa alterada o diabetes tipo 2, en donde el agente de la invención se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad BACE-1, BACE-2 o catepsina D, tal como enfermedad de Alzheimer, tolerancia a la glucosa alterada o diabetes tipo 2, en donde el otro agente terapéutico se administra con un agente de la invención.

15 La invención también proporciona un agente de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad BACE-1, BACE-2 o catepsina D, tal como enfermedad de Alzheimer, tolerancia a la glucosa alterada o diabetes tipo 2, donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad BACE-1, BACE-2 o catepsina D, tal como enfermedad de Alzheimer, tolerancia a la glucosa alterada o diabetes tipo 2, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con un agente de la invención.

20 En una realización, la invención se relaciona con un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otro agente terapéutico en donde el otro agente terapéutico se selecciona de:

25 (a) inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como donepezil (Aricept TM), rivastigmina (Exelon TM) y galantamina (Raza -dyne TM);

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

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

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

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

(f) estabilizantes del estado de ánimo, tales como carbamazepina (Tegretol TM) y divalproex (Depakote TM);

35 (g) agonistas nicotínico alfa -7;

(h) antagonistas de mGluR5;

(i) agonistas de H3; y

(j) vacunas de terapia amiloide.

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

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

ii) al menos un compuesto seleccionado de

5 a) inhibidores de la acetilcolinesterasa,

b) antagonistas de glutamato,

c) medicamentos antidepresivos,

d) ansiolíticos,

e) medicamentos antipsicóticos,

10 (f) estabilizantes del ánimo,

(g) agonistas nicotínico alfa -7,

(h) antagonistas de mGluR5,

(i) agonistas H3,

(j) vacunas de terapia amiloide, y

15 ii) uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otro agente terapéutico en el que el otro agente terapéutico se selecciona de:

20 a) agentes antidiabéticos, tales como insulina, derivados de insulina y miméticos; secretagogos de insulina tales como las sulfonilureas, por ejemplo Glipizide, gliburida y Amaryl; ligandos del receptor de sulfonilurea insulínotropicos tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa -1B (PTP-1B) tales como PTP-112; Inhibidores de GSK3 (glucógeno sintasa quinasa -3) tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligandos RXR tales como GW-0791 y AGN-194204; Inhibidores cotransportadores de glucosa dependientes de sodio tales como T-1095; Inhibidores de glucógeno fosforilasa A tales como BAY R3401; biguanidas tales como metformina; inhibidores de alfa -glucosidasa tales como acarbosa; GLP - 1 (péptido-1 similar al glucagón), análogos de GLP-1 tales como miméticos de Exendin-4 y GLP-1; e inhibidores de la DPPIV (dipeptidil peptidasa IV) tales como vildagliptina;

30 b) agentes hipolipidémicos tales como inhibidores de la coenzima A (HMG-CoA) reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril, por ejemplo, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina; inhibidores de la escualeno sintasa; ligandos FXR (receptor farnesoide X) y LXR (receptor de hígado X); colestiramina; fibratos; resinas enlazantes del ácido biliar ácido nicotínico tales como colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y otros agonistas de GPR109; Inhibidores de la absorción de colesterol tales como ezetimiba; inhibidores de la CETP (inhibidores de colesterol-éster-proteína de transferencia) y aspirina;

35 c) agentes antiobesidad tales como orlistat, sibutramina y antagonistas del receptor canabinoide 1 (CB1), por ejemplo rimonabant y

40 d) agentes antihipertensivos, por ejemplo, diuréticos de bucle tales como ácido etacrínico, furosemida y torsemida; Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba de membrana de Na-K-ATPasa tales como digoxina; inhibidores de neutroendopeptidasa (NEP); inhibidores de ACE/NEP tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril; antagonistas de angiotensina II tales como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, telmisartán y valsartán, en particular valsartán; inhibidores de renina tales como ditekiren, zankiren, terlakiren, aliskiren, RO 66-1132 y RO-66-1168; bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores de canales de calcio tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina y verapamilo; antagonistas del receptor de aldosterona; y los inhibidores de la aldosterona sintasa.

- 5 e) agonistas de receptores activadores proliferadores de peroxisomas, tales como fenofibrato, pioglitazona, rosiglitazona, tesaglitazar, BMS-298585, L-796449, los compuestos descritos específicamente en la solicitud de patente WO 2004/103995 es decir, compuestos de los ejemplos 1 a 35 o compuestos específicamente listados en la reivindicación 21, o los compuestos descritos específicamente en la solicitud de patente WO 03/043985, es decir, compuestos de los ejemplos 1 a 7 o compuestos específicamente listados en la reivindicación 19 y especialmente (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencenosulfonil}-2,3-dihidro-1 H-indol-2-carboxílico o una sal del mismo.

De este modo, en una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- l) un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- 10 li) al menos un compuesto seleccionado de
- a) agentes antidiabéticos,
- b) agentes hipolipidémicos,
- c) agentes antiobesidad,
- d) agentes antihipertensivos,
- 15 e) agonistas de receptores proliferador-activador de peroxisoma, y
- ii) uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Otros compuestos antidiabéticos específicos están descritos por Patel Mona en Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12 (4), 623-633, en las figuras 1 a 7.

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

Ejemplos

Métodos de RMN

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

Condiciones generales de cromatografía

- 30 Método UPLC H1 (R_{tH1}):

Dimensiones de columna HPLC: 2.1 x 50 mm

Tipo de columna HPLC: Acquity UPLC HSS T3, 1.8 μ m

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

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

Temperatura de columna HPLC: 50 °C

ES 2 638 832 T3

Método UPLC H₂ (R_{tH2}):

Dimensiones de columna HPLC: 2.1 x 50 mm
Tipo de columna HPLC: Acquity UPLC HSS T3, 1.8 µm
Eluyente columna HPLC: A) agua + 0.05 Vol.-% de ácido fórmico + acetato de amonio 3.75 mM
B) ACN + 0.04 Vol.-% de ácido fórmico
Gradiente HPLC: 5 - 98 % de B en 1.4 min, 98% de B 0.4 min, flujo = 1.0 ml/min
Temperatura de columna HPLC: 60 °C

Método LCMS H3 (R_{tH3}):

Dimensiones de columna HPLC: 4.0 x 20 mm
Tipo de columna HPLC: Mercury MS Synergi, 2 µm
Eluyente columna HPLC: A) agua + 0.1 Vol.-% de ácido fórmico, B) ACN
Gradiente HPLC: 0.5 min 70% B, 70-100% de B en 1 min, 0.9 min 100% B, flujo = 2.0 ml/min
Temperatura de columna HPLC: 30 °C

5 Método LCMS H4 (R_{tH4}):

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

Método HPLC H5 (R_{tH5}):

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

Método UPLC H6 (R_{tH6}):

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

Eluyente columna HPLC: A) agua + 0.1 Vol.-% de TFA; B) ACN + 0.1 Vol.-% de TFA
 Gradiente HPLC: 10-95 % de B en 1.5 min, flujo = 1.0 ml/min

Método HPLC H7 (R_{tH7}):

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

Método HPLC H8 (R_{tH8}):

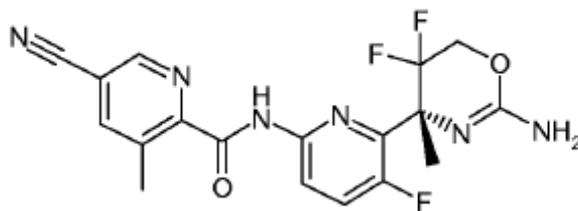
Dimensiones de columna HPLC: 3.0 x 30 mm
 Tipo de columna HPLC: Zorbax SB-C18, 1.8 μ m
 Eluyente columna HPLC: A) agua + 0.05 Vol.-% de TFA; B) ACN + 0.05 Vol.-% de TFA
 Gradiente HPLC: 10-100 % de B en 3.25 min, 0.75 min 100% B, flujo = 0.7 ml/min
 Temperatura de columna HPLC: 35 °C

5

Abreviaturas

	ACN	acetonitrilo
	AcOH	ácido acético
	aq.	acuoso
10	Boc ₂ O	dicarbonato de tert-butilo
	BuLi	butil litio
	CSA	ácido canforsulfónico
	DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
	dba	dibencilidenacetona
15	DCM	diclorometano
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMA	dimetilacetamida
20	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido

	DMTr	4,4'-dimetoxitritilo
	DPPF	1,1'-bis-difenilfosfina -ferroceno
	EDC	1- (3-dimetilaminopropil) -3-etilcarbodiimida
	Et ₃ N	triethylamina
5	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	h	hora (s)
	hex	hexano
	HOAt	1-hidroxi-7-aza -benzotriazol
10	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	LCMS	cromatografía líquida con espectrometría de masas
	LDA	diisopropilamida de litio
	mCPBA	ácido 3-cloroperbenzoico
	MeOH	metanol
15	min	minuto(s)
	MS	espectrometría de masas
	NEt ₃	triethylamina
	RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
	R _f	factor de retención (TLC)
20	RP	fase inversa
	R _t	tiempo de retención
	rt	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	TBME	tert-butil-metil-éter
25	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía en capa fina
	Xantphos	4,5-bis (difenilfosfino) -9,9-dimetilxanteno
30	Ejemplo 1: [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3] oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-Ciano-3-metil-piridina -2-carboxílico	



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

5 A una solución de diisopropilamina (25.3 g, 250 mmol) en THF (400 mL) se le adicionó n-BuLi (100 mL, 2.5 mol/L en hexanos) por debajo de -50 °C. Una solución de 2-bromo-5-fluoropiridina (41.9 g, 238 mmol) en THF (60 mL) se
 10 adicionó a la solución de LDA a -78 °C de una manera gota a gota por debajo de -63 °C. Después de 60 minutos a -78 °C se adicionó trietilclorosilano (44 mL, 262 mmol) de una manera rápida manteniendo la temperatura por debajo de -50 °C. El baño de enfriamiento se retiró y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara -20 °C. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de HCl aq. 1M (250 mL) y NH₄Cl aq. (10%). Se adicionó tert-butil metil éter y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó para dar un líquido de color amarillo. La destilación (bp. 99-101 °C, 0.5 mmHg). proporcionó el compuesto base como un líquido de color ligeramente amarillo: 66.26 g (96 % de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 1.01-0.97 (m, 9H), 0.92-0.87 (m, 6H).

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

15 A una solución de diisopropilamina (25.4 g, 251 mmol) en THF (500 mL) se le adicionó n-BuLi (100 mL, 2.5 mol/L en hexanos) por debajo de -50 °C. Una solución de 2-bromo-5-fluoro-4-triethylsilylpiridina (56.04g, 193 mmol) en THF (60 mL) se adicionó a la solución de LDA a -78 °C de una manera gota a gota por debajo de -65 °C. Después de 70 minutos a -78 °C, se adicionó gota a gota de una manera rápida DMA (23.51 mL, 251 mmol) a la solución de color rojo oscuro, manteniendo la temperatura por debajo de -57 °C. Después de 15 minutos el baño de enfriamiento se retiró y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara -40 °C. La mezcla de reacción fría se vertió en una mezcla de
 20 HCl aq. 2M (250 mL/agua (200 mL)/salmuera (100 mL). Se adicionó tert-butil metil éter y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó para dar un aceite de color amarillo. El producto en crudo (64.76 g) se sometió a cromatografía sobre sílica gel (hexano/TBME) para dar el compuesto base como un líquido de color amarillo: 58.3 g (91 % de rendimiento).

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

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, 1 H), 2.67 (3, 3H), 0.98-0.93 (m, 9H), 0.91-0.85 (m, 6H).

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

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

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

HPLC: Rt_{H1} = 1.56 min; ESIMS: 435, 437 [(M+H)⁺, 1Br];

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (d, 1 H), 2.28 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.01-0.98 (m, 9H), 0.92-0.89 (m, 6H).

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

40 A una suspensión de zinc (466 mg, 7.12 mmol) y cloruro de cobre (I) (34 mg, 0.344 mmol) en THF seco (20 mL) se adicionaron 3 gotas de trimetilclorosilano en atmósfera de nitrógeno para activar el zinc. Después de 10 minutos, se adicionó lentamente con jeringa etil 2-bromo-2,2-difluoroacetato (1.398 g, 6.89 mmol) durante un periodo de 10 minutos a 25 °C (ligeramente exotérmica). La mezcla de reacción se mantuvo en un baño de ultrasonido, durante 45 minutos. Esta suspensión fina de color blanco se adicionó gota a gota a una solución de [1-(6-bromo-3-fluoro-4-

5 trietilsilanil-piridin-2-il)-et-(E)-ilideno]- amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (1g, 2.296 mmol) en THF seco (10 mL) a temperatura ambiente en atmósfera inerte. Después de 4 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se adicionó a una solución de cloruro de amonio aq. fría (5 %) y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico aq. (5% de solución), agua, solución sat. de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. El aceite de color marrón en crudo (1.5 g) se sometió a cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano/acetato de etilo 83:17) para dar el compuesto base como un aceite de color amarillo claro. 984 mg (77% de rendimiento).

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

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

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40 (d, 1 H), 5.48 (s, NH), 4.38 (q, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.00-0.96 (m, 9H), 0.90-0.86 (m, 6H).

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

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

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

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

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

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51-7.46 (dd, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 5.38 (br. s, 1H, NH), 4.37 (q, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.26 (s, 9H).

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

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

TLC (tolueno/acetato de etilo 7:3): $R_f = 0.16$;

35 HPLC: $R_{tH1} = 0.93$ min; ESIMS: 403, 405 [(M+H)⁺, 1Br];

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (dd, 1 H), 7.38 (dd, 1 H), 5.84(s ancho, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 4.02 (m, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 2.05 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

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

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

45 TLC (tolueno/acetato de etilo 7:3): $R_f = 0.25$;

HPLC: $R_{tH1} = 0.44$ min; ESIMS: 299, 301 [(M+H)⁺, 1 Br];

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 7.73 (m, 2H, Ar), 7.29 (ancho s, 1H), 6.69 (ancho s, 1H), 5.30 (t, 1 H), 3.79 (m, 2H), 1.57 (d, 3H).

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

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

10 TLC (tolueno/acetato de etilo 1:1): R_f = 0.17;

HPLC: R_{tH1} = 0.56 min; ESIMS: 324, 326 [(M+H)⁺, 1Br];

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 7.69 (m, 2H), 5.82 (ancho s, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 1.63 (s, 3H).

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

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

20 TLC (tolueno/acetato de etilo 7:3): R_f = 0.38;

HPLC: R_{tH1} = 1.08 min; ESIMS: 424, 426 [(M+H)⁺, 1Br];

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58-7.30 (m, 2H, Ar), 4.40-4.30 (m, 2H), 1.90 (ancho s, 3H), 1.52 (s, 9H).

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

25 Una mezcla desgasificada de tert-butil éster del ácido [(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazina -2-il]-carbámico (70 mg, 0.145 mmol), amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridina -2-carboxílico (25.7 mg, 0.160 mmol), Xantphos (30.2 mg, 0.052 mmol), carbonato de cesio (67.6 mg, 0.203 mmol) y Pd₂(dba)₃ (16.45 mg, 0.017 mmol) se calentó en atmósfera de argón en dioxano (2.9 mL) a 60 °C, durante 5 horas. La mezcla de reacción (suspensión gris-marrón) se diluyó con acetato de etilo y solución aq. de bicarbonato y luego se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó. 166 mg sólido de color marrón. El producto en crudo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (tolueno/acetato de etilo 7:3) para dar el compuesto base como un sólido de color blanco. 28 mg (38 % de rendimiento).

30 TLC (tolueno/acetato de etilo 7:3): R_f = 0.25;

HPLC: R_{tH1} = 1.18 min; ESIMS: 505 [(M+H)⁺];

35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10.7 (ancho s, 1H), 10.49 (ancho s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.49 (ancho d, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.6 (ancho t, 1 H), 4.49 - 4.30 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.92 (ancho s, 3H), 1.55 (s, 9H).

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

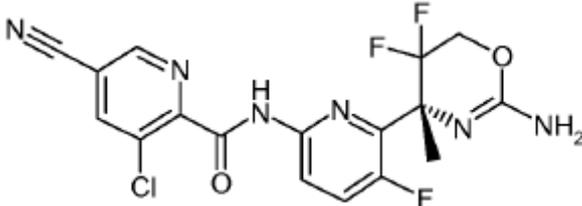
40 Una solución del tert-butil éster del ácido ((R)-4-(6-[(5-ciano-3-metil-piridina -2-carbonil)-amino]-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-carbámico (26 mg, 0.052 mmol) y TFA (200 µL, 2.6 mmol) en diclorometano (1.3 mL) se agitó a temperatura ambiente, durante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

45 HPLC: R_{tH1} = 0.72 min; ESIMS: 405 [(M+H)⁺];

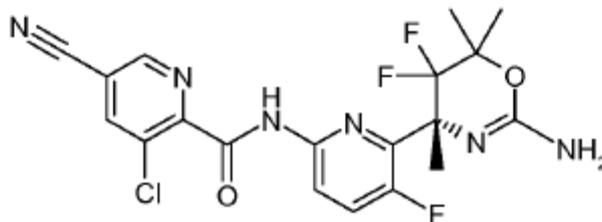
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 10.71 (ancho s, 1H, NH), 9.01 (ancho s, 1H), 8.43 (ancho s, 1H), 8.19 (ancho d, 1H), 7.76 (t, 1H), 5.77 (ancho s, 2H, NH₂), 4.32 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.67 (ancho s, 3H).

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

Tabla 2

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

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



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

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

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

LC-MS: Rt_{H1} = 1.09 min; (100 % de pureza; ESI+-MS: m/z 431 [(M+H)⁺]);

20 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.83 - 7.70 (m, 2 H), 6.10 (s, 1 H), 5.48 (s, 1 H), 1.93 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.18 (s, 9 H), 1.07 (s, 3 H).

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

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

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

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.72 - 7.59 (m, 2 H), 5.83 (br. s, 2 H), 1.67 (d, *J* = 4.0 Hz, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 3 H).

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

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

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

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

15 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.72 - 7.61 (m, 2 H), 7.32 - 7.13 (m, 9 H), 6.84 - 6.77 (m, 4 H), 6.71 (br. s, 1H), 3.71 (s, 6 H), 1.16 (br. s, 3H), 1.12 (br. s, 3H), 1.07 (br. s, 3 H).

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

20 Una mezcla desgasificada de [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina (196 mg, 0.299 mmol), amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridina -2-carboxílico (59.8 mg, 0.329 mmol), Xantphos (62.4 mg, 0.108 mmol), carbonato de cesio (139 mg, 0.419 mmol) y Pd₂(dba)₃ (33.9 mg, 0.036 mmol) se calentó en atmósfera de argón en dioxano (6 mL) a 60 °C, durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución aq. de bicarbonato y luego se filtró a través de hyflo. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó para dar 226 mg de espuma de color amarillo claro. El producto en crudo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (tolueno/acetato de etilo 8:2) para dar el compuesto base como una espuma de color amarillo claro. 92 mg (38.6 % de rendimiento).

LC-MS: R_{tH1} = 1.20 min (95 % de pureza; ESI+-MS: 755, [(M+H)⁺]; 756, 757, 758);

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ 10.24 (br. s, 1 NH), 8.74 (br. d, 1 H), 8.36 (dd, 1 H), 8.21 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.42 - 6.79 (m, 13 H + 1NH), 3.79 (s, 6 H), 1.60 (br. s, 3 H), 0.89 (br. s, 3 H), 0.78 (br. s, 3 H).

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

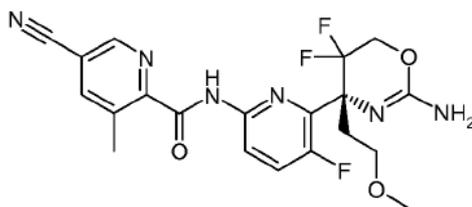
35 Una solución de [6-((R)-2-[[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-amino]-5,5-difluoro-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-ciano-piridina -2-carboxílico (85 mg, 0.113 mmol), TFA (572 μL, 7.43 mmol) y trietilsilano (54 mL, 0.338 mmol) en diclorometano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

40 TLC (acetato de etilo/metanol 95:5, sílica gel, UV 254): R_f = 0.29;

LC-MS: R_{tH1} = 0.76 min (100 % de pureza; ESI+-MS: 453, [(M+H)⁺], 455);

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ 12.66 (muy ancho. s, 1 NH), 12.03 (br. s, 1 NH), 10.29 (br. s, 1 NH), 8.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.49 (dd, 1 H), 8.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 5.74 (br. s, 1 NH), 2.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 3 H).

45 **Ejemplo 4:** {6-[(R)-2-amino-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il]-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico



a) 1-(6-Bromo-3-fluoro-4-triethylsilyl-piridin-2-il)-3-metoxi-propan-1-ona

5 A una solución de 1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilyl-piridin-2-il)-etanona (11.6 g, 33.9 mmol, ejemplo 1, etapa b) en diclorometano (50 ml) se añadió base de Hünigs (6.21 ml, 35.6 mmol) a 0 °C seguido por TMS-triflato (6.43 ml, 35.52 mmol, 1.05 eq.) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 minutos. Se agregó
 10 entonces TMS-triflato (0.61 ml, 3.39 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 30 minutos se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche (18 h). La mezcla de reacción se vertió sobre salmuera fría, se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó minuciosamente con solución de NaHSO₄ al 10%, solución saturada de bicarbonato de sodio (saturada con NaCl) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El producto crudo (13,52 g) sometió a cromatografía sobre sílica gel (320 g, ciclohexano/acetato de etilo 95: 5) para dar el compuesto del título como un líquido de color amarillo: 9,18 g (72% de rendimiento).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo 5:1): R_f = 0.61;

15 LC-MS: Rt_{H1} = 1.43 min (100 % de pureza; ESI+-MS: 376, [(M+H)+], 378);

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 3.83 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.41 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.39 (s, 3H), 1.06-0.82 (m, 15 H).

b) [1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilyl-piridin-2-il)-3-metoxiprop-(E)-iliden]-amida del ácido (S)-2-Metil-propano-2-sulfónico

20 Una mezcla de titanotetraóxido (11,03 g, 48,4 mmol), (S)-tert.-butilsulfonamida (3,52 g, 29 mmol) y 1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilyl-piridin-2-il) 3-metoxi-propan-1-ona (9,1 g, 24,18 mmol) en THF (100 ml) se agitó a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 34 horas. La mezcla de reacción fría se diluyó con acetato de etilo y se vertió sobre salmuera helada (200 ml) con agitación suave. El precipitado se filtró a través de una almohadilla de Hyflo y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio,
 25 se filtró y se evaporó. El aceite de color marrón amarillento crudo (10,67 g) se sometió a cromatografía sobre sílica gel (columna Rediseq 120 g, ciclohexano/acetato de etilo 95: 5) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo anaranjado. 7,51 g (63,5% de rendimiento).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo 10:1): R_f = 0.23;

LC-MS: Rt_{H1} = 1.53 min (98 %, ESI+-MS: m/z 479 [(M+H)+, 1Br], 481).

30 c) etil éster del ácido (R)-3-(6-Bromo-3-fluoro-4-triethylsilyl-piridin-2-il)-2,2-difluoro-5-metoxi-3-((S)-2-metil-propano-2-sulfonilamino)-pentanoico

A una suspensión de zinc (3,07 g, 47 mmol) y cloruro de cobre (I) (233 mg, 2,349 mmol) en THF seco (90 ml) se añadieron 4 gotas de trimetilclorosilano bajo nitrógeno para activar el zinc. Después de 10 minutos se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (9,54 g, 47 mmoles) lentamente mediante una jeringa durante un periodo de 20 minutos entre 25 ° y 30 °C ajustado con un baño de enfriamiento externo (exotérmico). La mezcla de reacción se mantuvo en un baño de ultrasonido durante 30 minutos. Esta suspensión fina negra se añadió gota a gota a una solución de [1-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilyl-piridin-2-il)-3-metoxi-prop-(E)-iliden]-amida del ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfónico (7,51 g, 15,66 mmol) en THF seco (75 ml) a 0°C bajo atmósfera inerte. Después de 15 minutos,
 35 la mezcla de reacción se mantuvo a 50°C durante 2 h y luego se añadió a una solución acuosa fría de cloruro de amonio (5%). Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con ácido cítrico (solución al 5%), agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El aceite amarillento crudo (9,77 g, aproximadamente una mezcla 4: 1 de diastereoisómeros) se sometió a cromatografía sobre sílica gel (columna Rediseq 120 g, ciclohexano/acetato de etilo 85:15) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. 6,11 g de aceite color amarillo. (64,6% de rendimiento).

45 TLC (ciclohexano/acetato de etilo 2:1): R_f = 0.47;

LC-MS: $R_{tH1} = 1.54$ min (100 %, ESI+-MS: m/z 604 [(M+H)⁺, 1Br], 606);

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.63 (br. s, 1 H), 4.22-4.04 (m, 2 H), 3.77-3.68 (m, 1 H), 3.31-3.20 (m, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 3.11-3.00 (m, 1 H), 2.97-2.84 (m, 1 H), 1.35 (s, 9 H), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.04-0.95 (m, 9 H), 0.94-0.83 (m, 6 H).

5 El diastereoisómero menor $R_f = 0.35$ (2:1 ciclohexano:acetato de etilo no estaba aislado).

d) etil éster del ácido (R)-3-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-5-metoxi-3-((S)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-pentanoico

10 Se añadió KF recién molido (1,174, 20,21 mmol) a una solución de etil éster del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanilpiridin-2-il)-2,2-difluoro-5-metoxi-3-((S)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-pentanoico (6,10 g, 10,11 mmol) y ácido acético (1,157 ml, 20,21 mmol) en THF (39,8 ml). Se añadió DMF (39,8 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente. Después de 6 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El producto crudo (4,85 g, 98% de rendimiento) se usó sin purificación en la etapa siguiente.

TLC (ciclohexano/acetato de etilo 1:1): $R_f = 0.33$;

15 LC-MS: $R_{tH1} = 1.11$ min (100 %, ESI+-MS: m/z 489 [(M+H)⁺, 1Br], 491);

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.56-7.48 (m, 1 H), 7.41-7.30 (m, 1 H), 6.54 (br. s, 1 H), 4.25-4.05 (m, 2 H), 3.77-3.64 (m, 1 H), 3.34-3.22 (m, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 3.08-2.97 (m, 1 H), 2.94-2.86 (m, 1 H), 1.34 (s, 9 H), 1.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H).

20 e) [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-(2-metoxi- etil)-propil]-amida del ácido (S)-2-Metil-propano-2-sulfinico

25 Una solución de etil éster del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-5-metoxi-3-((S)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-pentanoico (2,4 g, 4,90 mmol) en THF (38 ml) se añadió borohidruro de litio (214 mg, 9,81 mmol) en 2 porciones. La reacción ligeramente exotérmica se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Se añadió cuidadosamente hielo triturado y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La resina amarillenta cruda (2,05 g) se sometió a cromatografía sobre sílica gel (columna Rediseq 40 g, ciclohexano/acetato de etilo 4: 6) para dar el compuesto del título como una resina incolora. 1,50 g (68,4% de rendimiento).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo 1:1): $R_f = 0.13$;

LC-MS: $R_{tH1} = 0.84$ min (100 %, ESI+-MS: m/z 447 [(M+H)⁺, 1Br], 449);

30 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55-7.45 (m, 1 H), 7.37-7.29 (m, 1 H), 6.34-6.25 (br. s, 1 H), 3.95-3.63 (m, 2+1 H), 3.40-3.27 (m, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 3.05-2.94 (m, 1 H), 2.84-2.73 (m, 1 H), 2.19-2.11 (m, 1 H, OH), 1.35 (s, 9 H).

f) (R)-3-Amino-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-5-metoxi-pentan-1-ol

35 A una solución de [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-propil]-amida del ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfinico (1,50 g, 3,33 mmol) en metanol (8,4 ml) se añadió HCl 2M en dietil éter (6,56 ml, 13,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Se añadió amoniaco 7 M en metanol (2,7 ml) a la mezcla de reacción y la suspensión incolora resultante se evaporó in vacuo. El sólido restante se trituró con diclorometano caliente, se enfrió hasta ta, se filtró y se enjuagó con diclorometano. El filtrado se evaporó proporcionando el compuesto del título que se usó sin purificación en la etapa siguiente. 1,42 g de aceite viscoso, incoloro. Rendimiento del 100%.

40 TLC (ciclohexano/acetato de etilo 4:6): $R_f = 0.41$;

LC-MS: $R_{tH1} = 0.52$ min (100 %, ESI+-MS: m/z 343 [(M+H)⁺, 1Br], 345);

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (dd, $J = 3.1, 8.4$ Hz, 1 H), 7.34 (dd, $J = 8.4, 9.9$ Hz, 1 H), 4.23-4.06 (m, 1 H), 3.81 (s, 1 H + OH), 3.66-3.56 (m, 1 H), 3.30-3.21 (m, 1 H), 3.17 (s, 3 H), 2.77-2.66 (m, 1 H), 2.57-2.43 (m, 1 H).

45 g) N-[(R)-4-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-4-nitro-benzamida

Una solución de (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-5-metoxi-pentan-1-ol (1,15 g, 3,35 Mmol) en THF (27,9 ml) se añadió nitrobenzoil-isotiocianato (767 mg, 3,69 mmol). Después de agitar a temperatura

ambiente durante 4 h se añadieron DCC (760 mg, 3,69 mmol) y trietilamina (34,1 mg, 0,337 mmol). La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 19 h y finalmente, la mezcla de reacción se mantuvo a 70 °C durante 5 h. La solución de color amarillo-naranja se enfrió y se evaporó in vacuo. El producto crudo (2,7 g) se sometió a cromatografía sobre sílica gel (columna Redisep 120 g, ciclohexano/acetato de etilo 7: 3) para dar el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro. 650 mg (35,6% de rendimiento).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo 7:3): $R_f = 0.17$;

LC-MS: $R_{tH1} = 1.15$ min (95 %, ESI+-MS: m/z 517 [(M+H)+, 1 Br], 519);

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 12.07 (br. s, 1 H), 8.49 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 8.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.68-7.58 (m, 1 H), 7.49-7.40 (m, 1 H), 4.59-4.42 (m, 1 H), 4.35-4.19 (m, 1 H), 3.87-3.72 (m, 1 H), 3.54-3.39 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.02-2.88 (m, 1 H), 2.71-2.57 (m, 1 H).

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

Una suspensión de N-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H [1,3] oxazin-2-il]-4-nitro-benzamida (640 mg, 1,237 mmol) y carbonato de potasio (513 mg, 3,71 mmol) en metanol (18,7 ml) se agitó durante 22 h a temperatura ambiente. La solución amarilla resultante se evaporó, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. 400 mg de sólido amarillo (88% de rendimiento). El producto crudo se usó en la etapa siguiente sin purificación.

TLC (ciclohexano/acetato de etilo 1:1): $R_f = 0.14$;

LC-MS: $R_{tH1} = 0.59$ min (100 %, ESI+-MS: m/z 368 [(M+H)+, 1Br], 370);

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.53-7.43 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 4.35-4.18 (m, 1 H), 4.14-4.01 (m, 1 H), 3.71-3.62 (m, 1 H), 3.53-3.40 (m, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.26-3.10 (m, 1 H), 3.05-2.93 (m, 1 H), 2.32-2.14 (br. s, 1 H, NH), 1.77-1.47 (br. s, 2 H, NH plus res. water).

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

A una solución de (R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (202 mg, 0,598 mmol) y trietilamina (110 mg, 1,087 mmol) en diclorometano (5.4 ml) se añadió cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (200 mg, 0,598 mmol) bajo atmósfera de argón. La solución verde se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se evaporó in vacuo. El producto crudo se recogió con acetato de etilo y se lavó con ácido cítrico acuoso, solución acuosa de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El producto crudo (380 mg) se sometió a cromatografía sobre sílica gel (columna Redisep 12 g, ciclohexano/acetato de etilo 8:2) para dar el compuesto del título como una espuma incolora. 339 mg (93% de rendimiento).

TLC (ciclohexano/acetato de etilo 8:2): $R_f = 0.29$;

LC-MS: $R_{tH1} = 1.23$ min (100 %, ESI+-MS: m/z 670 [(M+H)+, 1Br], 672);

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.49-7.16 (m, 11 H), 6.87-6.78 (m, 4 H), 5.41-5.28 (m, 1 H), 3.87-3.59 (m, 9 H), 3.07 (m, 4 H), 2.99-2.85 (m, 1 H), 2.74-2.60 (m, 1 H).

j) {(6-[(R)-2-[[bis-(4-metoxi-fenil)-fenilmetil]-amino]-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il]-5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico

Una mezcla desgasificada de [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3] oxazin-2-il]-amina (330 mg, 0,492 mmol), ácido 5-ciano-3-metilpiridin-carboxílico (95 mg, 0,591 mmol), rac-trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (21,65 mg, 0,148 mmol), carbonato de potasio (150 mg, 1,083 mmol) y yoduro de cobre (28,1 mg, 0,148 mmol) se sometió a reflujo bajo argón en dioxano (12,3 ml) durante 20 horas. La mezcla de reacción se evaporó, se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar 406 mg de espuma de color rojo-marrón. El producto crudo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (columna Redisep 12 g, tolueno/acetato de etilo 8: 2) para dar el compuesto del título como una espuma de color rosa. 152 mg (37,4% de rendimiento).

TLC (tolueno/acetato de etilo 8:2): $R_f = 0.37$;

LC-MS: $R_{tH1} = 1.22$ min (91 % de pureza; ESI+-MS: 751).

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

Una solución de {6-[(R)-2-[[bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]- amino]-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il]-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico (146 mg, 0.194 mmol), TFA (0,989 ml, 12,83 mmol) y trietilsilano (0,093 ml, 0,583 mmol) en diclorometano (1,9 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. 142 mg de resina incolora. El producto se sometió a cromatografía sobre una placa preparativa de sílica gel (2 mm, 20 x 20 cm, Merck, diclorometano/metanol 95: 5) para dar el compuesto del título como una espuma incolora. 74 mg (85% de rendimiento).

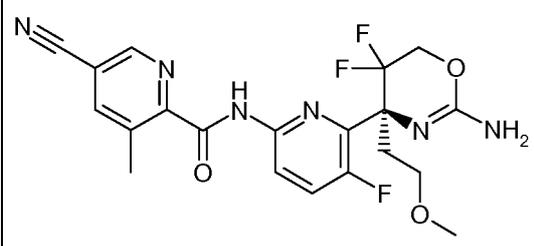
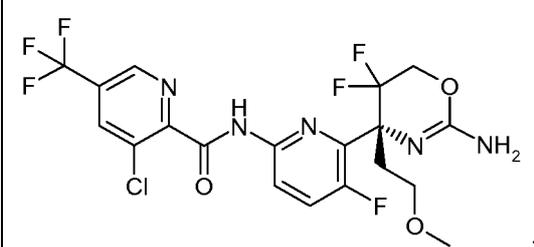
TLC (diclorometano/metanol 95:5, sílica gel, UV 254): $R_f = 0.28$;

LC-MS: $R_{tH1} = 0.76$ min (100 % de pureza; ESI+-MS: 449 [(M+H)+]);

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.70$ (br. s, 1 H, NH), 9.00 (br. s, 1 H), 8.45 (br. s, 1 H), 8.30 - 8.13 (m, 1 H), 7.84 - 7.66 (m, 1 H), 5.88 (br. s, 3 H), 4.45 - 4.25 (m, 1 H), 4.19 - 4.00 (m, 1 H), 3.62 - 3.44 (m, 1 H), 3.27 - 3.18 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 2.96 - 2.83 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.00 - 1.88 (m, 1 H).

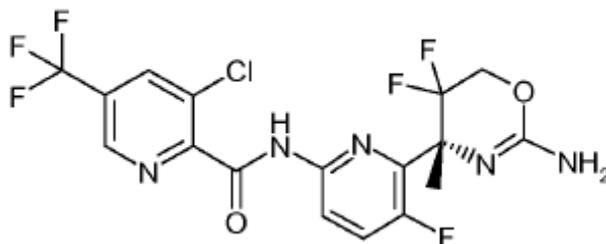
Ejemplos 5-6: Los compuestos listados en la Tabla 3 se prepararon mediante un procedimiento análogo al usado en el Ejemplo 4. Sin embargo, para el Ejemplo 5 se utilizó (R)-tert-butilsulfonamida para formar la sulfoximina en la etapa 4b.

Tabla 3

Ejemplo	Compuesto	$^1\text{H-RMN}$ (solvente; δ)	MS [m/z; (M+1) $^+$]
5	 <p>{6-[(S)-2-amino-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)- 5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il]-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5- Ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico</p>	(400 MHz, CDCl_3): δ 10.69 (br. s, 1H), 8.92 - 8.82 (m, 1H), 8.55 - 8.43 (m, 1 H), 7.96 - 7.87 (m, 1 H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 4.61 - 4.45 (m, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 1 H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.58-2.43 (m, 1H)	LCMS: $R_{tH3} = 0.75$ [M+1] = 449
6	 <p>{6-[(R)-2-amino-5,5-difluoro-4-(2-metoxi- etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il]-5-fluoro- piridin-2-il]-amida del ácido 3-Chloro-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico</p>	(400 MHz, CDCl_3): δ 10.47 (br. s, 1 H), 8.82 (s, 1H), 8.41 (dd, 1 H), 8.06 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 4.25-4.33 (d, 1 H), 3.97 - 4.20 (m, 1 H), 3.42 - 3.56 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.78 - 2.92 (m, 1 H), 2.15 - 2.31 (m, 1H)	LCMS: $R_{tH2} = 0.81$ [M+1] = 514.0

20

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



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

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

TLC (ciclohexano/acetato de etilo 3:1, sílica gel, UV 254): $R_f = 0.45$;

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

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.71 (dd, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.32 - 7.08 (m, 9 H), 6.86 (s, 1 H), 6.81-6.77 (m, 4 H), 4.07 - 4.05 (m, 1 H), 4.02 - 3.98 (m, 1 H), 3.71 (s, 6 H), 1.05 (br. s., 3 H).

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

20 A una solución de [bis-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil]-[(R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-amina (23.4 g, 28.8 mmol) en amoníaco (173 mL, 1.21 mol, 7M en metanol) en un vial de microondas se le adicionó etilenglicol (240 mL) y metanol (240 mL). Se adicionó óxido de cobre Cu₂O (1.21 g, 8.46 mmol) y el vial se selló. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C, durante 43 horas. La mezcla de reacción fría se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, amoníaco acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó. El producto en crudo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (400 g, diclorometano/metanol 98:2 + 0.2 % de amoníaco) para dar el compuesto base: 4.29g (25 % de rendimiento).

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

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

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.25 - 7.32 (m, 2 H) 7.10 - 7.24 (m, 8 H) 6.77 (d, 4 H) 6.59 (s, 1 H) 6.41 (dd, 1 H) 5.77 (d, 2 H) 4.09 - 4.22 (m, 1 H) 3.91 - 4.01 (m, 1 H) 3.70 (s, 6 H) 0.97 (br. s., 3 H).

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

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

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

40 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.22 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 7.71 (dd, 1 H), 7.30 - 7.24 (m, 2 H), 7.23 - 7.10 (m, 7 H), 6.81 - 6.74 (m, 5 H), 4.33-4.23 (m, 1 H), 4.08-4.00 (m, 1 H), 3.70 (s, 6 H), 1.06 (br. s, 3 H).

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

5 [6-((R)-5,5-difluoro-2-((4-metoxi-fenil)-(3-metoxifenil)-fenil-metil)-amino)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina -2-carboxílico (80 mg, 0.104 mmol) se disolvió en diclorometano (0.1039 mL), se adicionó TFA (80.0 µL, 1.04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de acetato de etilo helado y NH₄OH (w=25%). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. El producto en crudo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (columna 4 g, diclorometano/metanol 95:5 + 0.5 % de amoníaco) para dar el compuesto base: 32 mg (65.9 % de rendimiento).

LC-MS: Rt_{H1} = 0.79 min; (100 % de pureza; ESI+-MS: m/z 468 [(M+H)⁺, 1Cl]; 470);

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10.21 (br. s, 1 H), 8.86 (d, 1 H), 8.40 (dd, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 4.21 - 4.13 (m, 4 H), 1.83 (t, 3 H).

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

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

15 La sal del ácido (+)-canforsulfónico de (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-butan-1-ol (12.75 g, 23.99 mmol) se sometió a partición entre TBME y Na₂CO₃ aq. (w=10%), las capas se separaron, la capa aq. se extrajo con TBME, la capa orgánica se extrajo con NaCl sat. aq. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂CO₃, el solvente evaporado para producir la base libre como cristales de color blanco.

20 A una solución de (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-butan-1-ol (9.49 g, 31.7 mmol) en EtOH (256 mL) se le adicionó NaHCO₃ (1.066 g, 12.69 mmol) y bromuro de cianógeno (10.08 g, 95 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C, durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente el solvente se evaporó y el residuo se recogió en HCl 1N y TBME, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl 1N. Las capas aq. se combinaron, se basificaron por la adición de Na₂CO₃ sólido y se extrajeron con TBME (2x). Los extractos de TBME combinados se lavaron con NaCl sat. aq., se secaron con K₂CO₃ para proporcionar el producto deseado como una resina de color amarillo. Este material se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 HPLC: Rt_{H5} = 2.716 min; ESIMS [M+H]⁺ = 324.0/326.0; ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆): δ 7.76-7.59 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 4.43 - 4.30 (m, 1 H), 4.24 - 4.10 (m, 1 H), 1.63 (br. s, 3H).

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

30 A una solución de (R)-4-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (8.73 g, 23.17 mmol) en etilenglicol (139 mL) y NH₃ aq. (w=25%, 108 mL) en un autoclave, se le adicionó óxido de cobre (I) (497 mg, 3.47 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C, durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con NH₃ aq. (w=12%, 2x), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat. aq., se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se disolvió en TBME y se extrajo con HCl 1N (2x). Las capas aq. combinadas se basificaron mediante la adición de Na₂CO₃ sólido, se adicionó algo de NaCl y la solución aq. se extrajo con DCM (4x). Los extractos combinados de DCM se secaron con K₂CO₃ y se evaporaron para proporcionar el compuesto base como una resina de color grisáceo. El material en crudo se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 HPLC: Rt_{H5} = 2.584 min; ESIMS [M+H]⁺ = 261.0; ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆): δ 7.23 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1 H), 5.77 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.29 - 4.15 (m, 2H), 1.56 (s, 3H).

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

45 A una solución de (R)-4-(6-amino-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamina (4.53 g, 17.41 mmol) en DCM (46 mL) se le adicionó DIPEA (4.26 mL, 24.37 mmol) y Boc₂O (4.56 g, 20.89 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C, durante la noche. El solvente se evaporó (a 34 °C) y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano/[EtOAc/MeOH 95:5] 4:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto base como espuma incolora.

HPLC: Rt_{H5} = 3.001 min; ESIMS [M+H]⁺ = 361.2; ¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 7.26 (t, 1H), 6.51 (d, 1 H), 4.51 (br. s, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

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

50 A una solución de tert-butil éster del ácido [(R)-4-(6-amino-3-fluoro-piridin-2-il)-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il]-carbámico (134 mg, 0.372 mmol) en DMF (1.3 mL) se le adicionó ácido 3-cloro-5-trifluorometil-

piridina -2-carboxílico (101 mg, 0.446 mmol) y HOAt (91 mg, 0.669 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C, se adicionó EDC·HCl (107 mg, 0.558) y la mezcla se agitó, durante 1 h mientras se deja calentar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le adicionó TBME y agua, las capas se separaron y la capa aq. se extrajo con TBME. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. aq., NaCl sat. aq., se secó con MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano/EtOAc 6:1 a 5:1) para proporcionar el compuesto base como sólido incoloro.

HPLC: Rt_{H7}= 2.920 min; ESIMS [M+H]⁺ = 568.0/570,0; ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆): δ 11.25 (s, 1 H), 9.65 (s, 1 H), 9.08 (br. s, 1 H), 8.72 (br. s, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 7.83 (t, 1 H), 4.57 - 4.41 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

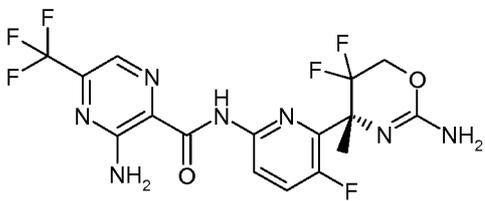
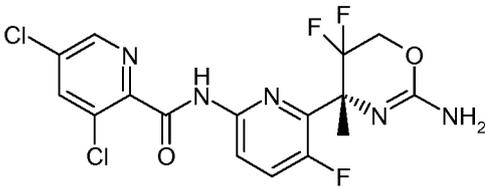
e) [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina -2-carboxílico

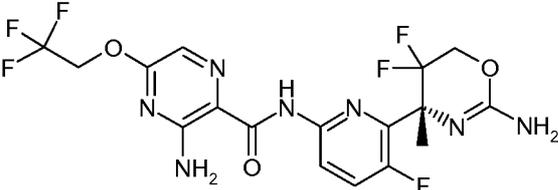
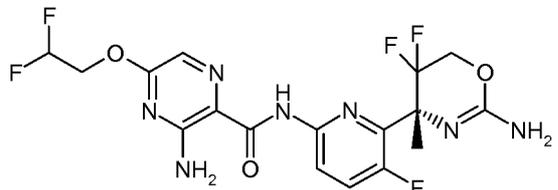
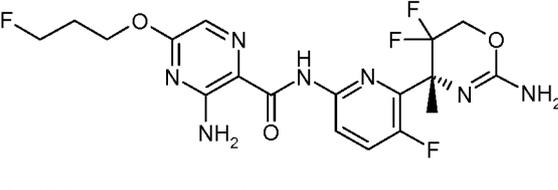
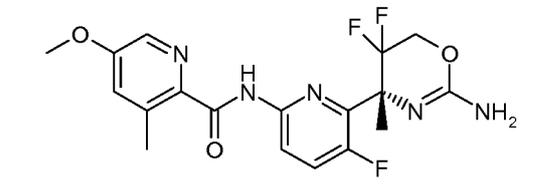
A una solución de tert-butil éster del ácido ((R)-4-{6-[(3-cloro-5-trifluorometil-piridina -2-carbonil)-amino]-3-fluoro-piridin-2-il}-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-carbámico (180 mg, 0.317 mmol) en DCM (1.5 mL) se le adicionó TFA (0.5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en Na₂CO₃ al 10% aq., se adicionó más DCM y las capas se separaron. La fase aq. se extrajo con DCM (3x), Las fases de DCM combinadas se secaron con K₂CO₃ y se evaporaron para proporcionar el compuesto base como un sólido incoloro.

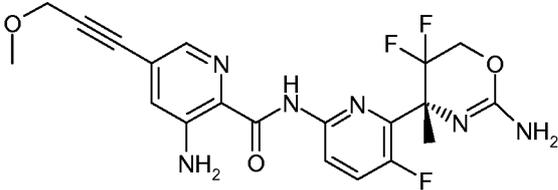
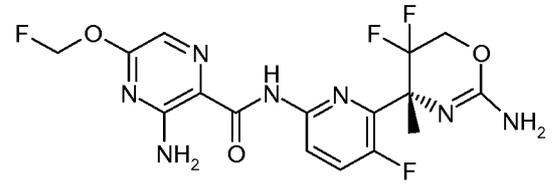
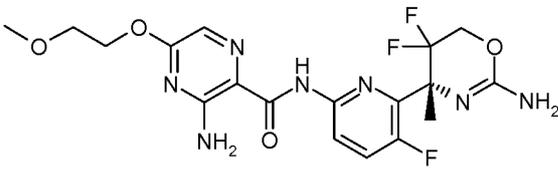
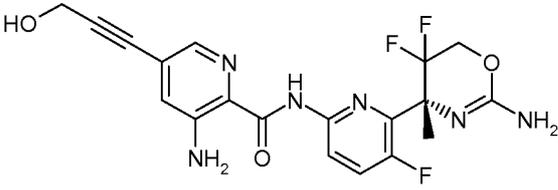
HPLC: Rt_{H8}= 3.001 min; ESIMS [M+H]⁺ = 468.0/470,0; ¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 10.22 (br. s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.53 (t, 1 H), 4.33 - 4.13 (m, 4H), 1.85 (s, 3H).

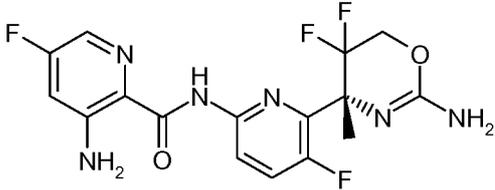
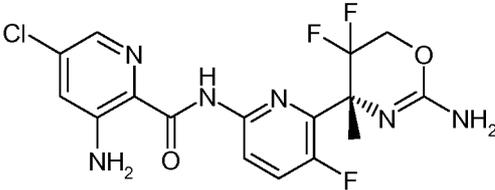
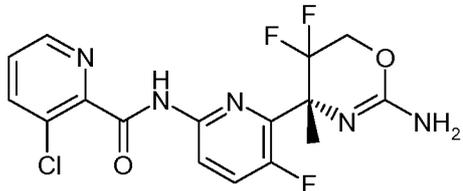
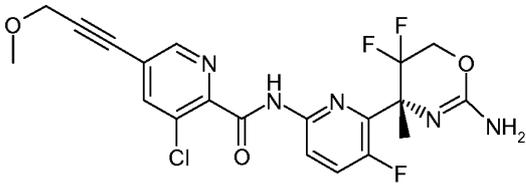
Ejemplos 8 a 21: Los compuestos listados en la Tabla 4 se prepararon mediante un procedimiento análogo al que se usó en el Ejemplo 7

Tabla 4

Ejemplo	Compuesto	¹ H-RMN (solvente; δ)	MS[m/z; (M+1) ⁺]
8	 <p>[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico</p>	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.28 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.10 (br. s, 2H), 7.80 (dd, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.40 - 4.18 (m, 2H), 1.67 (s, 3H)	LCMS: Rt _{H2} = 0.78 [M+1] = 450.1
9	 <p>[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3,5-Dicloro-piridin-2-carboxílico</p>	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.97 (br. s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 5.75 (br. s, 2H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: Rt _{H2} = 0.75; [M+1] = 434.0/436 .0

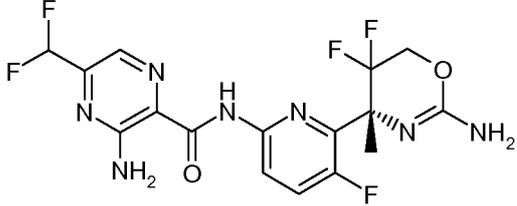
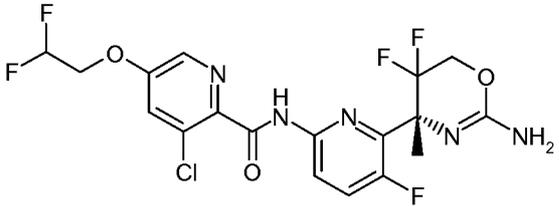
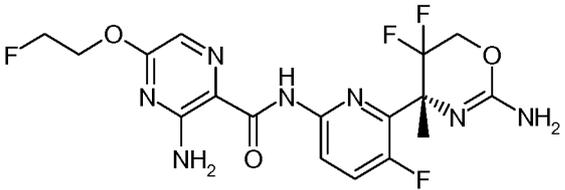
Ejemplo	Compuesto	¹ H-RMN (solvente; δ)	MS[m/z; (M+1) ⁺]
10	 <p data-bbox="375 627 933 705">[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)pirazin-2-carboxílico</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.93 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.89 (br. s, 2H), 7.73 - 7.73 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.05 (q, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: Rt _{H2} = 0.43; [M+1] = 480.5
11	 <p data-bbox="375 1008 933 1086">[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2,2-difluoro-etoxi)pirazin-2-carboxílico</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.96 (br. s., 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.03-7.75 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 6.46 (tt, 1H), 4.63 (td, 2H), 4.42 - 4.31 (m, 2H), 1.71 (br. s, 3H)	LCMS: Rt _{H2} = 0.78; [M+1] = 462.1
12	 <p data-bbox="375 1366 933 1444">[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(3-fluoro-propoxi)pirazin-2-carboxílico</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.14 (br. s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 7.79 (br. s, 2H), 7.56 (s, 1H), 4.96 (br. s, 1H), 4.80 (br. s, 1H), 4.68 (t, 1H), 4.56 (t, 1H), 4.43 (t, 2H), 2.16 (dquin, 2H), 1.91 (br. s, 3H)	LCMS: Rt _{H2} = 0.80; [M+1] = 458.1
13	 <p data-bbox="375 1724 933 1803">[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-Metoxi-3-metil-piridin-2-carboxílico</p>	(400 MHz, CDCl ₃): δ 10.49 (s, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 4.40 (br. s, 2H), 4.28 - 4.08 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.85 (t, 3H)	LCMS: Rt _{H2} = 0.77; [M+1] = 411.1

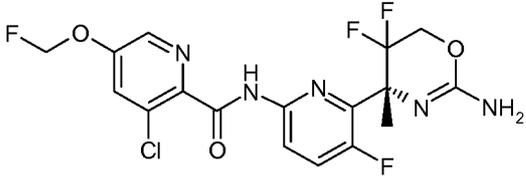
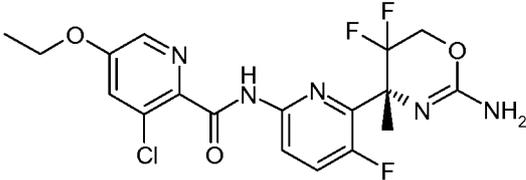
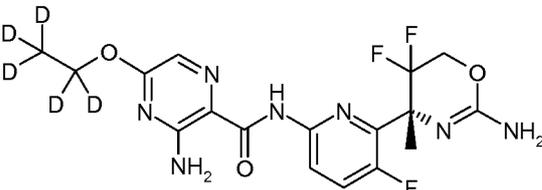
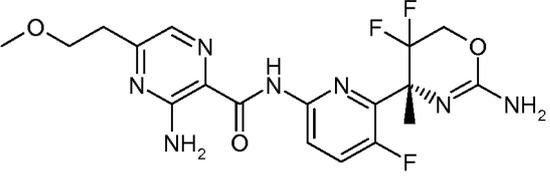
Ejemplo	Compuesto	¹ H-RMN (solvente; δ)	MS[m/z; (M+1) ⁺]
14	 <p data-bbox="375 616 933 705">[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico</p>	<p data-bbox="981 414 1268 638">(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 10.26 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.36 (d, 1), 7.09 (br. s, 2H), 5.79 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)</p>	<p data-bbox="1300 481 1444 571">LCMS: Rt_{H2} = 0.78; [M+1] = 450.1</p>
15	 <p data-bbox="375 996 933 1086">[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-fluorometoxi-pirazin-2-carboxílico</p>	<p data-bbox="981 795 1268 1019">(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 9.96 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.89 (br. s, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.11 (d, 2H), 5.78 (s, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 1.66 (s, 3H)</p>	<p data-bbox="1300 862 1444 952">LCMS: Rt_{H2} = 0.72; [M+1] = 430.1</p>
16	 <p data-bbox="375 1355 933 1444">[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazin-2-carboxílico</p>	<p data-bbox="981 1164 1268 1388">(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 9.90 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.98 - 7.68 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.44 (br. s, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 3.69 (br. s, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.66 (br. s, 3H)</p>	<p data-bbox="1300 1232 1444 1321">LCMS: Rt_{H2} = 0.74; [M+1] = 456.2</p>
17	 <p data-bbox="375 1724 933 1814">[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico</p>	<p data-bbox="981 1534 1268 1758">(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 10.26 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.09 (br. s, 2H), 5.79 (br. s, 2, H), 5.46 (t, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 3H), 4.26 - 4.13 (m, 1H), 1.67 (s, 3H)</p>	<p data-bbox="1300 1590 1444 1680">LCMS: Rt_{H2} = 0.68; [M+1] = 435.2</p>

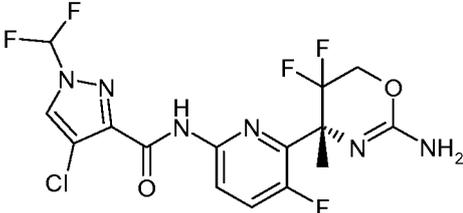
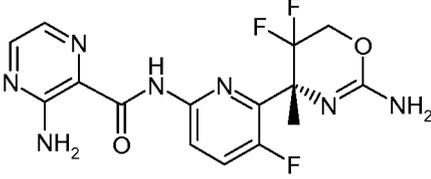
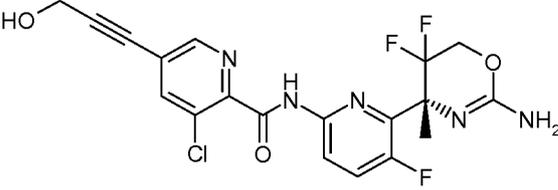
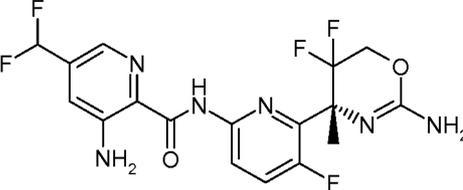
Ejemplo	Compuesto	¹ H-RMN (solvente; δ)	MS[m/z; (M+1) ⁺]
18	 <p>[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-fluoro-piridin-2-carboxílico</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.15 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.25 (br. s, 2H), 7.11 (dd, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.32 (td, 1H), 4.20 (td, 1 H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: R _{tH2} =0.71; [M+1] = 399.2
19	 <p>[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-cloro-piridin-2-carboxílico</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.18 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.19 (br. s, 2H), 5.79 (br. s, 2H), 4.39 - 4.09 (m, 2H), 1.67 (s, 3H)	LCMS: R _{tH2} =0.77; [M+1] = 415.1
20	 <p>[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-piridin-2-carboxílico</p>	(400 MHz, CDCl ₃): δ 10.44 (br. s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 4.92 (br. s, 2H), 4.39 - 4.17 (m, 2H), 1.91 (br. s, 3H)	LCMS: R _{tH2} =0.67; [M+1] = 400.1
21	 <p>[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-(3-metoxi-prop-1-inil)piridin-2-carboxílico</p>	(400 MHz, CDCl ₃): δ 10.45 (br. s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.47 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 4.47 - 4.24 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 1.95 (br. s, 3H)	LCMS: R _{tH2} =0.80; [M+1] = 468.1

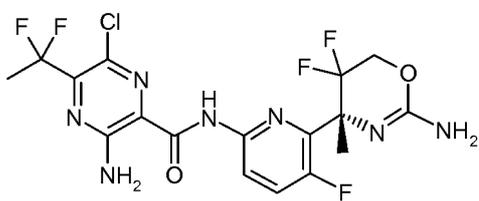
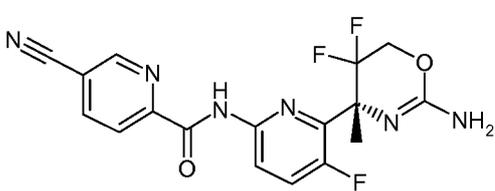
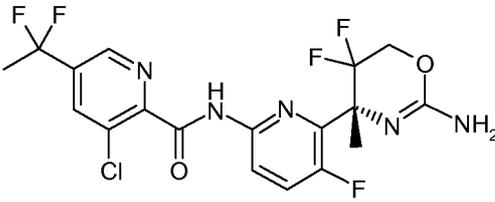
Los Ejemplos 22 a 36: Los compuestos presentado a continuación en la Tabla 5, también se prepararon por un procedimiento análogo al usado en el Ejemplo 7. Los Ejemplos 26 y 27 se separaron después de la etapa de desprotección por preparación TLC (DCM/MeOH 95: 5).

Tabla 5

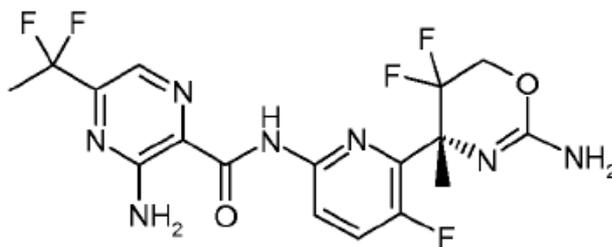
Ejemplo	Estructural del compuesto	¹ H-RMN (solvente; δ)	MS [m/z; (M+1)*]
22	 <p>[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-difluorometil-pirazin-2-carboxílico</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.44 (br. s, 1H), 8.28 - 8.13 (m, 2H), 8.02 - 7.84 (m, 3H), 6.98 (t, 1H, CHF ₂), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 1.82 (s, 3H)	LCMS: R _{tH2} = 0.69; [M+1] = 432.2
23	 <p>[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2-cloro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.91 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.87 (br. s, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.83 (br. s, 1H), 4.66 - 4.53 (m, 2H), 4.40 - 4.14 (m, 2H), 4.06-3.97 (m, 2H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: R _{tH2} = 0.79; [M+1] = 460.1/462.1
24	 <p>[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-(2,2-difluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.68 (s, 1H), 8.46 (brs, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.47 (t, 1H, CHF ₂), 4.69 - 4.51 (m, 2H), 4.43 - 4.17 (m, 2H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: R _{tH2} = 0.79; [M+1] = 480.1/482.1
25	 <p>[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2-fluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.00 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.90 (br. S, 2H), 7.82 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.91 - 4.82 (m, 1H), 4.78 - 4.69 (m, 1H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 4.41 (br. s, 2H), 1.75 (s, 3H)	LCMS: R _{tH2} = 0.76; [M+1] = 444.2

Ejemplo	Estructural del compuesto	¹ H-RMN (solvente; δ)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
26	 <p data-bbox="359 604 949 694">[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-fluorometoxi-piridin-2-carboxílico</p>	<p data-bbox="981 436 1276 604">(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 10.80 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (t, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.78 (br. s, 2H), 4.46 - 4.17 (m, 2H), 1.66 (s, 3H)</p>	<p data-bbox="1300 481 1452 560">LCMS: R_{tH2} =0.74; [M+1]⁺ = 448.1/450. 2</p>
27	 <p data-bbox="359 974 949 1064">[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-etoxi-piridin-2-carboxílico</p>	<p data-bbox="981 806 1276 974">(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 10.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.83 - 7.67 (m, 2H), 5.82 (br. s, 1H), 4.41 - 4.15 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.38 (t, 3H)</p>	<p data-bbox="1300 851 1452 929">LCMS: R_{tH2} =0.81; [M+1]⁺ = 444.1/446. 3</p>
28	 <p data-bbox="359 1366 949 1456">[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(penta-deutero-etoxi)-pirazin-2-carboxílico</p>	<p data-bbox="973 1198 1284 1344">(600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 9.90 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.90 (br. s, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.82 (br. s, 2H), 4.32 (q, 1H), 4.20 (q, 1H), 1.66 (s, 3H)</p>	<p data-bbox="1300 1232 1452 1310">LCMS: R_{tH2} =0.79; [M+1]⁺ = 431.3</p>
29	 <p data-bbox="359 1736 949 1825">[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-carboxílico</p>	<p data-bbox="973 1556 1284 1747">(600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 10.16 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.62 (br. s, 2H), 5.85 (br. s, 1H), 4.34 (q, 1H), 4.22 (q, 1H), 3.71 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 1.67 (s, 3H)</p>	<p data-bbox="1300 1601 1452 1680">LCMS: R_{tH2} =0.69; [M+1]⁺ = 440.3</p>

Ejemplo	Estructural del compuesto	¹ H-RMN (solvente; δ)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
30	 <p>[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 4-Cloro-1-difluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.27 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.14 - 8.01 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 - 7.68 (m, 2H), 4.33 (t, 2H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: Rt _{H2} =0.74; [M+1] = 439.1/441. 1
31	 <p>[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-pirazin-2-carboxílico</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.22 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.65 (br. s, 2H), 5.85 (br. s, 2H), 4.42 - 4.15 (m, 2H), 1.68 (s, 3H)	LCMS: Rt _{H2} =0.60; [M+1] = 382.2
32	 <p>[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.99 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 5.76 (br. s, 2H), 5.52 (t, 1H), 4.39 (d, 2H), 4.32 (br. s, 2H), 1.66 (s, 3H)	LCMS: Rt _{H2} =0.68; [M+1] = 454.2/456. 1
33	 <p>[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-difluorometil-piridin-2-carboxílico</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.34 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.24 (br. s, 2H), 7.14 (t, 1H, CHF ₂), 5.80 (s, 2H), 4.39 - 4.14 (m, 2H), 1.67 (s, 3H)	LCMS: Rt _{H2} =0.74; [M+1] = 431.2

Ejemplo	Estructural del compuesto	¹ H-RMN (solvente; δ)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
34	 <p>[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-6-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.99 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.97 (br. s, 2H), 7.80 (dd, 1H), 5.83 (br. s, 2H), 4.43 - 4.17 (m, 2H), 2.05 (t, 3H), 1.68 (s, 3H)	LCMS: R _{tH2} = 0.81; [M+1] = 480.2/482.2
35	 <p>[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-Cianopiridin-2-carboxílico</p>	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.41 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 5.83 (br. s, 2H), 4.40 - 4.20 (m, 2H), 1.68 (s, 3H)	LCMS: R _{tH2} = 0.66; [M+1] = 391.2
36	 <p>[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-carboxílico</p>	(600 MHz, CDCl ₃): δ 10.30 (br. s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.49 - 8.36 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 4.33 (br. s, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 2H), 2.04 (t, 3H), 1.85 (s, 3H)	LCMS: R _{tH8} = 2.981; [M+1] = 464.0/466.0

Ejemplo 37: [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico



5

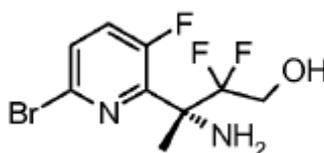
A una solución de [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-amino-6-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico [Ejemplo 34] (54 mg, 0,113 mmol) en MeOH/THF 1: 1,

10 ml) se añadió Pd/C al 10% (BASF 4505 D/RE, 12 mg) y la mezcla se fijó bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de 2,5 h se añadió más Pd/C al 10% (BASF 4505 D/R E, 11 mg) y la hidrogenación continuó durante otras 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con MeOH y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (DCM a DCM/MeOH 9: 1) para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla.

HPLC: $R_{tH_2} = 0.76$ min; ESIMS $[M+H]^+ = 446.2$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (dd, 1 H), 7.92 (s, 2H), 7.79 (dd, 1H), 5.82 (br. s, 1 H), 4.44 - 4.14 (m, 2H), 2.00 (t, 3H), 1.68 (s, 3H)

Preparación de intermedios

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



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

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

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

LC-MS: $R_{tH_1} = 1.46$ min; (98 % de pureza; ESI+-MS: m/z 332 $[(M+H)^+$, 1Br]; 334);

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

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

a) Una mezcla de tetraóxido de titan (25.07 g, 110 mmol), (R)-tert-butilsulfonamida (13.32 g, 110 mmol) y 1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-etanona (28.67 g, 85 mmol, 98 % de pureza) en THF (250 mL) se calentó bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 24 horas a 60 °C. A continuación, la mezcla de reacción fría se concentró para eliminar el etanol. Se adicionó tolueno seco (2x150 mL) y se retiró *in vacuo* para minimizar el contenido de etanol. Finalmente se adicionó THF seco (250 mL).

b) El reactivo de Reformatsky se preparó en un matraz separado: A una suspensión de zinc (17.15 g, 262 mmol) y cloruro de cobre(I) (1.256 g, 12.68 mmol) en THF seco (20 mL) se le adicionaron 3 gotas de trimetilclorosilano en atmósfera de nitrógeno para activar el zinc. Después de 10 minutos, se adicionó lentamente con jeringa etil 2-bromo-2,2-difluoroacetato (51.5 g, 254 mmol) entre 25 y 35 °C. (Ligeramente exotérmica con período de inducción). La mezcla de reacción se mantuvo en un baño de ultrasonido, durante 45 minutos.

La solución en sulfoximina se enfrió a 0 °C y se adicionó rápidamente el reactivo de Reformatsky b) a la solución en sulfoximina a). El baño de enfriamiento se retiró y la agitación se continuó a 50 °C, durante 4 h.

La mezcla de reacción fría se vertió en solución acuosa de ácido sulfúrico al 5% enfriada con hielo (300 mL) con agitación suave. La suspensión se diluyó con agua (150 mL) y TBME (500 a 1000 mL) y se agitó a temperatura ambiente, durante 30 min (pH 3-4). La fase orgánica se lavó a fondo con abundante agua con retroextracción de la fase acuosa. La fase orgánica se lavó finalmente con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en crudo (52.4 g de aceite de color marrón-rojo, 65.3 % de rendimiento) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

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

LC-MS: $R_{tH1} = 1.53$ min; (47 % de pureza; ESI+-MS: m/z 559 [(M+H)⁺, 1Br]; 561); isómero principal;

LC-MS: $R_{tH1} = 1.55$ min; (11.9 % de pureza; ESI+-MS: m/z 559 [(M+H)⁺, 1Br]; 561); isómero menor.

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

- 5 KF recién molido (9.78 g, 168 mmol) se adicionó a una solución de éster etílico del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butírico (52.34 g, 56.1 mmol, 60 % de pureza) y ácido acético (9.64 mL, 168 mmol) en THF (200 mL). Se adicionó DMF (200 mL) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas la mezcla de reacción se diluyó con TBME y se lavó a fondo con agua, solución sat. de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó. El producto en
- 10 crudo (35.9 g del aceite de color amarillo claro-marrón, 86 % de rendimiento, 60 % de pureza) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

TLC (ciclohexano/acetato de etilo 2:1): $R_f = 0.30$;

LC-MS: $R_{tH1} = 1.10$ min; (53 % de pureza; ESI+-MS: m/z 445 [(M+H)⁺, 1Br]; 447); isómero principal;

LC-MS: $R_{tH1} = 1.15$ min; (7 % de pureza; ESI+-MS: m/z 445 [(M+H)⁺, 1Br]; 447); isómero menor.

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

A una solución de éster etílico del ácido (R)-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butírico (35.9 g, 48.4 mmol) en THF (225 mL) se adicionó gota a gota borohidruro de litio (2.63 g, 121 mmol) con enfriamiento externo. La reacción exotérmica se agitó a temperatura ambiente, durante 60 min. se

20 adicionaron cuidadosamente hielo triturado y agua y la mezcla de reacción se diluyó con TBME y se neutralizó con solución de HCl 2N. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio en presencia de carbón vegetal, se filtró y evaporó. El producto en crudo (29.74 g de resina oleosa pegajosa de color amarillo-marrón) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

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

- 25 LC-MS: $R_{tH1} = 0.94$ min; (83 % de pureza; ESI+-MS: m/z 403 [(M+H)⁺, 1Br]; 405); isómero principal;

LC-MS: $R_{tH1} = 1.15$ min; (14 % de pureza; ESI+-MS: m/z 403 [(M+H)⁺, 1Br]; 405); isómero menor.

e) Sal del ácido (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-butan-1-ol canforsulfónico

A una solución fría de [(R)-1-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-metil-propil]amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfónico (29.74 g, 61.2 mmol, 83 % de pureza) en metanol (150 mL) se le adicionó HCl/dioxano 4N

30 (59.8 mL, 239 mmol). La mezcla de reacción se agitó, durante 2.5 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y al residuo se le adicionó TBME (300 mL) y hielo triturado. La fase orgánica se extrajo con agua (3x200 mL, se reajustó el pH a aproximadamente 2 con cada extracción utilizando solución de HCl 2N). La fase aq. se lavó con TBME y se adicionó carbonato de potasio sólido. La base libre se extrajo con TBME y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó. 15.5 g de aceite de color marrón. LC-MS en crudo $R_t=0.43$ min. (85 %, ES+ m/z 299, 301).

35

Sal del ácido (+)-canfor sulfónico: (R)-3-amino-3-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,2-difluoro-butan-1-ol (13 g de material en crudo, 36.52 mmol) y (+)-CSA monohidrato (9.13 g, 36.52 mmol) en acetona (230 mL) se calentó hasta la disolución. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se mantuvo 10 horas a -20 °C. El sólido se filtró y se

40 lavó con acetona enfriada con hielo y se secó a 70 °C, durante 2 horas en un horno de vacío. 13.66 g del sólido de color blanco. (rendimiento teórico: 19.38 g: 70 %). LCMS: $R_t=0.45$ min. (> 98 % de pureza, ES+ m/z 299, 301 señal débil). HPLC quiral: Chiracel OD-H, 250x4.6 mm; heptano-etanol- metanol 95:3:2, 1 mL/min., $R_t=14.188$ min 90.76 %; $R_t=16.17$ min. 9.2 %: e.e. 82 %.

Recristalización: se recristalizaron 13.66 g en una mezcla de acetona caliente (220 mL) y etanol (50 mL). Solución clara. El matraz se mantuvo a -20 °C, durante el fin de semana. El sólido se filtró, se lavó con acetona enfriada con

45 hielo y se secó en un horno de vacío a 70 °C. Sólido blanco: 9.31 g. LC-MS $R_t=0.45$ min. (100 % de pureza, ES+ m/z 299, 301). HPLC quiral: Chiracel OD-H, 250x4.6 mm; heptano-etanol-metanol 95:3:2, 1ml/min., $R_t=14.205$ min 98.21 %; $R_t=16.207$ min. 1.7 %: e.e. 96.4 %. Base libre: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.76 - 7.70 (m, 2H), 5.29 (br. s, 1H, OH), 3.89 - 3.70 (dt, 2H, CH₂), 1.59 (s, 3H).

Preparación de intermedios de bloques de construcción de ácido substituidos

Los bloques de construcción de ácido sustituidos o bien están disponibles comercialmente o se pueden preparar como se describe a continuación de una forma análoga.

Ácido-1: ácido 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico

a) metil éster del ácido 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico

- 5 Se agitó una mezcla de 2,2,2-trifluoroetanol (6,9 ml, 96 mmol) y carbonato de cesio (1,56 g, 4,8 mmol) durante 20 minutos, se añadió metil éster del ácido 3-amino-5-cloro-pirazin-2-carboxílico [28643-16-5] (600 mg, 3,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 42 h. Para completar la reacción, la mezcla se calentó hasta reflujo durante otras 3 h. Aq. Saturado. Se añadió NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con acetato de etilo acuoso saturado. Cloruro de sodio, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano a ciclohexano/EtOAc 3: 7), para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

HPLC: Rt_{H1} = 0.83 min; ESIMS [M+H]⁺ = 252.2; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.66 (s, 1H), 7.60 (br. s, 2H), 5.03 (q, 2H), 3.81 (s, 3H).

b) ácido 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico

- 15 A una solución de metil éster del ácido 3-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico (400 mg, 1,59 mmol) en THF (20 ml) se añadió hidróxido de sodio 1N MI, 2,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añadió HCl 1 N (2,39 ml, 2,39 mmol) después de agitar durante 5 min se añadió tolueno y los solventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título junto con cloruro de sodio como un sólido blanquecino. La mezcla se usó para reacciones de acoplamiento sin purificación adicional.

- 20 HPLC: Rt_{H1} = 0.71 min; ESIMS [M+H]⁺ = 238.2; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.46 (s, 1H), 4.97 (q, 2H).

Ácido-2: ácido 3-Amino-5-(2,2-difluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al Ácido-1 utilizando 2,2-difluoro-etanol en lugar de 2,2,2-trifluoro-etanol [Ácido-1 etapa a)].

- 25 HPLC: Rt_{H2} = 0.60 min; ESIMS [M+H]⁺ = 220.2; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.51 (br. s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 6.43 (tt, 1 H), 4.59 (td, 2H).

Ácido-3: ácido 3-Amino-5-(3-fluoro-propoxi)-pirazin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al Ácido-1 utilizando 3-fluoro-propan-1-ol en lugar de 2,2,2-trifluoro-etanol [Ácido-1 etapa a)] e hidróxido de litio en lugar de hidróxido de sodio [Ácido-1 etapa b)].

- 30 HPLC: Rt_{H1} = 0.60 min; ESIMS [M+H]⁺ = 216.1; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.98 (br. s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.82 (br. s, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.32 (t, 2H), 2.20-1.99 (m, 2H).

Ácido-4: ácido 3-Amino-5-(3-fluoro-propoxi)-pirazin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al Ácido-1 utilizando 2-metoxi-etanol en lugar de 2,2,2-trifluoro-etanol [Ácido-1 etapa a)].

- 35 HPLC: Rt_{H1} = 0.53 min; ESIMS [M+H]⁺ = 214.2; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.49 (br. s, 1H), 7.54 (br. s, 2H), 7.51 (s, 1H), 4.49-4.33 (m, 2H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.30 (s, 3H).

Ácido-5: ácido 3-Amino-5-(2-fluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico

a) metil éster del ácido 3-Amino-4-oxi-pirazin-2-carboxílico

- 40 A una solución de metil éster del ácido 3-amino-pirazin-2-carboxílico [16298-03-6] (15 g, 98 mmol) en CHCl₃ (245 ml) se añadió mCPBA (26,6 g, 108 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante 40 min. Para completar la reacción, se añadió más mCPBA (2,5 g) y la reacción se calentó hasta reflujo durante otros 40 min. La mezcla se diluyó en DCM/Cloroformo (1/1) y luego se añadió NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo varias veces con DCM/cloroformo (1/1). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar un sólido de color amarillo. (12,6 g, 68% de rendimiento, 90% de pureza)

- 45 HPLC: Rt_{H1} = 0.33 min; ESIMS [M+H]⁺ = 170.1; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.48 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.70 (br. s, 2H), 3.89 (s, 3H).

b) metil éster del ácido 3-Acetilamino-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-carboxílico

Una solución de metil éster del ácido 3-amino-4-oxi-pirazin-2-carboxílico (11,3 g, 66,8 mmol) en Ac₂O (150 ml, 1590 mmol) y AcOH (200 ml) se calentó hasta 120 °C durante 2 h, luego la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el solvente se evaporó y se coevaporó con tolueno. El material crudo resultante se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

HPLC: Rt_{H1} = 0.45 min; ESIMS [M+H]⁺ = 212.1; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.55 (br. s, 1H), 11.04-10.75 (m, 1H), 7.76 (br. s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

c) metil éster del ácido 3-Acetilamino-5-(2-fluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico

10

A una solución de metil éster del ácido 3-acetilamino-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-carboxílico (300 mg, 1,136 mmol, pureza del 80%) en THF seco (8 ml) bajo argón se añadieron trifenilfosfina (119 mg, 0,455 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (DEAD, 0,072 ml, 0,455 mmol) a -10 °C. La reacción se agitó a -10 °C durante 15 min y luego se añadió 2-fluoroetanol (0,033 ml, 0,568 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Para completar la reacción, se añadieron más trifenilfosfina (119 mg, 0,455 mmol) y DEAD (0,072 ml, 0,455 mmol) a -10 °C y la mezcla resultante se agitó a -10 °C durante 15 minutos antes de la adición de 2-fluoroetanol (0,033 ml, 0,568 mmol). La reacción se agitó durante 100 min. Se añadió más trifenilfosfina (119 mg, 0,455 mmol) y DEAD (0,072 ml, 0,455 mmol) a -10 °C y la mezcla resultante se agitó a -10 °C durante 15 minutos antes de la adición de 2-fluoroetanol (0,033 ml, 0,568 mmol). La reacción se agitó durante otras 2 h. Se añadió NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso, se filtraron y se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (DCM a DCM/EtOAc 9:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (300 mg).

15

20

HPLC: Rt_{H2} = 0.63 min; ESIMS [M+H]⁺ = 258.4; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.70 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.98-4.81 (m, 1H), 4.77-4.72 (m, 1 H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

d) metil éster del ácido 3-Amino-5-(2-fluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico

25

A una mezcla de metil éster del ácido 3-acetilamino-5-(2-fluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico (330 mg, 0,962 mmol) en MeOH seco (12 ml) se añadió metóxido de sodio (52,0 mg, 0,962 mmol) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (DCM a DCM/EtOAc 9: 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (176 mg).

30

HPLC: Rt_{H2} = 0.62 min; ESIMS [M+H]⁺ = 216.1; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.56 (s, 1H), 7.50 (br. s, 2H), 4.87-4.79 (m, 1H), 4.74-4.67 (m, 1 H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.53-4.45 (m, 1H), 3.80 (s, 3H).

e) ácido 3-Amino-5-(2-fluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico

35

A una solución de metil éster del ácido 3-amino-5-(2-fluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico (176 mg, 0,818 mmol) en THF (6,8 ml) se añadió una solución de NaOH 1M (900 µl, 0,900 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadió una solución de HCl 1 M (1096 µl, 1,096 mmoles), la mezcla se evaporó hasta sequedad y luego se coevaporó con tolueno y se obtuvo un sólido de color púrpura claro (212 mg). El material crudo se usó directamente para las reacciones de acoplamiento.

HPLC: Rt_{H2} = 0.50 min; ESIMS [M+H]⁺ = 202.1; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.52 (br. s, 1H), 7.56 (br. s, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.83 (dd, 1H), 4.71 (dd, 1 H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.50 (dd, 1 H).

40

Ácido-6: ácido 3-Amino-5-(2-cloro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al Ácido-5 utilizando 2-cloro-etanol en lugar de 2-fluoro-etanol [Ácido-5 etapa c)], adicionando más NaOH 1 M (200 µl, 0.200 mmol) después de 48 h de agitación en la etapa e).

45

HPLC: Rt_{H2} = 0.62 min; ESIMS [M+H]⁺ = 218.1; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.45 (br. s, 1H), 7.69 (br s, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.59-4.46 (m, 2H), 4.01-3.93 (m, 2H).

Ácido-7: ácido 3-Amino-5-penta -deutero-etoxi-pirazin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al Ácido-5 utilizando penta -deutero-etanol en lugar de 2-fluoro-etanol [Ácido-5 etapa c)], aplicando un tiempo de reacción de 24 horas después de la segunda adición de trifenilfosfina, DEAD y penta -deutero-etanol en lugar de 1 h en la etapa c).

HPLC: $R_{tH_2} = 0.58 \text{ min}$; ESIMS $[M+H]^+ = 189.1$ $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12.43 (br. s, 1H), 7.52 (br. s, 2H), 7.46 (s, 1H).

Ácido-8: ácido 3-Amino-5-[2-(tert-Butoxicarbonil-metil-amino)-etoxi]-pirazin-2-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al Ácido-5 utilizando 2-hidroxi-etil-metilcarbamato de tert-butilo [57561-39-4] en lugar de 2-fluoro-etanol [Ácido-5 etapa c)], aplicando un tiempo de reacción de 24 horas después de la tercera adición de trifenilfosfina, DEAD y 2-hidroxi-etil-metil-carbamato en lugar de 2 h en la etapa c). En la etapa e) se realizó una segunda y una tercera adición de NaOH 1M (106 μl , 0.106 mmol) después de 72 h y después de 144 h, involucrando la detención de HCl 1M (539 μl , 0.539 mmol).

10 HPLC: $R_{tH_2} = 0.82 \text{ min}$; ESIMS $[M+H]^+ = 313.1$ $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, rotámetro principal): δ 7.32 (br. s, 1H), 4.34 (br. s, 2H), 3.55 (br. s, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.29 (br. s, 9H).

Ácido-9: ácido 3-(di-tert-Butoxicarbonil-amino)-5-difluorometil-pirazin-2-carboxílico

a) metil éster del ácido 3-Amino-5-vinil-pirazin-2-carboxílico

15 A una mezcla de metil éster del ácido 3-amino-5-cloro-pirazin-2-carboxílico (GB 1248146, 161 mg, 0,86 mmol), de tributilo(vinil)estaño (0,352 ml, 1,204 mmol) y cloruro de litio (102 mg, 2.498 mmol) en DMF (4 ml) se añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (30,2 mg, 0,043 mmol) y la mezcla se calentó hasta 85 °C durante 2,5 h. Después de enfriar se añadió agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y medio NaCl acuoso saturado, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano a ciclohexano/EtOAc 1: 9), para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

20 HPLC: $R_{tH_4} = 0.71 \text{ min}$; ESIMS $[M+H]^+ = 179.9$; $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.04 (s, 1H), 7.35 (br. s, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.38 (d, 1 H), 5.70 (d, 1H), 3.84 (s, 3H).

b) metil éster del ácido 3-(di-tert-Butoxicarbonil-amino)-5-vinil-pirazin-2-carboxílico

25 A una solución enfriada con hielo de metil éster del ácido 3-amino-5-vinil-pirazin-2-carboxílico (1,28 g, 7,14 mmol) en DCM (45 ml) se añadió Boc_2O (8,58 g, 39,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego la mezcla se calentó hasta 40 °C durante 4 h. Después de enfriar se añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,5 N y NaCl acuoso saturado, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano + NEt_3 al 5% a EtOAc + NEt_3 al 5%) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo.

30 HPLC: $R_{tH_1} = 1.15 \text{ min}$; ESIMS $[M-\text{Boc}]^+ = 280.3$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.93 (s, 1H), 7.00 (dd, 1 H), 6.51 (dd, 1 H), 5.86 (dd, 1 H), 3.88 (s, 3H), 1.34 (s, 18 H).

c) metil éster del ácido 3-(di-tert-Butoxicarbonil-amino)-5-formil-pirazin-2-carboxílico

35 Una mezcla de metil éster del ácido 3-(di-tert-butoxicarbonil-amino)-5-vinil-pirazin-2-carboxílico (1 g, 2,64 mmol) y bicarbonato de sodio (0,332 g, 3,95 mmol) en DCM (45 ml) y MeOH (15 ml) se enfrió hasta -78 °C y se purgó con oxígeno durante 5 min. La mezcla de reacción se trató con ozono durante 40 minutos hasta que la mezcla se volvió azul. La mezcla de reacción se purgó con oxígeno durante 10 min y con nitrógeno durante 10 min, luego se añadió sulfuro de dimetilo (0,487 ml, 6,59 mmol) a -78 °C y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con tiosulfato de sodio acuoso al 10%. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. El compuesto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.07 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.36 (s, 18H).

d) metil éster del ácido 3-(di-tert-Butoxicarbonil-amino)-5-difluorometil-pirazin-2-carboxílico

45 A una solución enfriada con hielo del metil éster del ácido 3-(di-tert-butoxicarbonil-amino)-5-formil-pirazin-2-carboxílico (550 mg, 1,44 mmol) en DCM (20 ml) se añadió gota a gota en 1 h Deoxofluor (50% en THF, 0,798 ml, 4,33 mmol). La agitación se continuó a 0 °C durante 2,5 h, luego la mezcla de reacción se dejó hasta temperatura ambiente durante la noche. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con coruro de sodio acuoso saturado, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano + 5% de NEt_3 a ciclohexano + 5% de $\text{NEt}_3/\text{EtOAc}$ + 5% de NEt_3 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

50 HPLC: $R_{tH_1} = 1.14 \text{ min}$; ESIMS $[2M+\text{Na}]^+ = 829.6$; $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.14 (s, 1H), 7.26 (t, 1H, CHF₂), 3.92 (s, 3H), 1.33 (s, 18H).

e) ácido 3-(di-tert-Butoxicarbonil-amino)-5-difluorometil-pirazin-2-carboxílico

5 A una solución de metil éster del ácido 3-(di-tert-butoxicarbonil-amino)-5-difluorometil-pirazin-2-carboxílico (75 mg, 0,186 mmol) en THF (2 ml) se añadió gota a gota NaOH 1N (0,205 ml, 0,205 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h. A la mezcla se le añadió HCl 1 N (0,186 ml, 0,186 mmol) después de agitar durante 5 min se añadió tolueno y los solventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título junto con cloruro de sodio como un sólido incoloro. La mezcla se usó para reacciones de acoplamiento sin purificación adicional.

HPLC: R_{tH4} = 0.89 min; ESIMS $[M-Boc]^+$ = 290.0; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14.30 (br. s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.25 (t, 1H, CHF₂), 1.33 (s, 18H).

Ácido-10: ácido 3-Amino-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico

10 a) metil éster del ácido 3-Amino-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico

15 A una solución de 3-metoxi-propino (421 mg, 6 mmol), cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II) (84 mg, 0,12 mmol), yoduro de cobre (I) (23 mg, 0,12 mmol) y NEt₃ (1,17 ml, 8,4 mmol) en THF (10 ml) bajo argón se añadió metil éster del ácido 3-amino-5-bromo-piridin-2-carboxílico (277 mg, 1,2 mmol) y la mezcla se calentó hasta 80 °C durante 5 h. A 0 °C se añadió agua (12 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio medio acuoso saturado, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano a ciclohexano/EtOAc 1: 4) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido color naranja.

HPLC: R_{tH1} = 0.67 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 221.1; 1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6): δ 7.85 (d, 1H), 7.33-7.22 (m, 1 H), 6.77 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.33 (s, 3H).

20 b) ácido 3-Amino-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico

25 A una solución de metil éster del ácido 3-amino-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico (263 mg, 1,2 mmol) en THF (6 ml) se añadió hidróxido de litio 1 N 1,32 ml, 1,32 mmol) a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla se le añadió HCl 1 N (1,2 ml, 1,2 mmol) a 0 °C, después de agitar durante 5 min se añadió tolueno y los solventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título junto con cloruro de litio como un sólido blancuzco. La mezcla se usó para reacciones de acoplamiento sin purificación adicional.

HPLC: R_{tH1} = 0.45 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 207.2; 1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6): δ 7.84 (s, 1H), 7.30 (s, 1 H), 6.92 (br. s., 1 H), 4.35 (s, 2H), 3.33 (s, 3H).

Ácido-11: ácido 3-Cloro-5-[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-prop-1-inil]-piridin-2-carboxílico

30 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al Ácido-xx utilizando metil éster del ácido 5-bromo-3-cloro-piridin-2-carboxílico en lugar de metil éster del ácido 3-amino-5-bromo-piridin-2-carboxílico y 2-prop-2-iniloxitetrahydro-pirano en lugar de 3-metoxi-propino [Ácido-xx etapa a)].

HPLC: R_{tH2} = 0.68 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 296.1; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14.02 (br. s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 4.84 (br.s, 1 H), 4.66-4.36 (m, 2H), 3.85-3.64 (m, 1H), 3.58-3.41 (m, 1 H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.60-1.41 (m, 4H)

35 Ácido-12: ácido 3-Cloro-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico

40 A una solución de 3-metoxi-propino(421 mg, 6 mmol), cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II) (84 mg, 0,12 mmol), yoduro de cobre (I) (23 mg, 0,12 mmol) y NEt₃ (1,17 ml, 8,4 mmol) en THF (10 ml) bajo argón se añadió metil éster del ácido 3-cloro-5-bromo-piridin-2-carboxílico (284 mg, 1,2 mmol) y la mezcla se calentó hasta 80 °C durante 5 h . A 0 °C se añadió agua (12 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a pH 1 mediante la adición de HCl 1 N, se extrajo con DCM. Los extractos de DCM combinados se lavaron con cloruro de sodio en medio acuoso saturado, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino, que se usó para reacciones de acoplamiento sin purificación adicional.

HPLC: R_{tH1} = 0.49 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 226.3; 1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6): δ 14.02 (br. s., 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 4.39 (s, 2H), 3.33 (s, 3H).

45 Ácido-13: ácido 3-Amino-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico

a) metil éster del ácido 3-Amino-5-[3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-prop-1-inil]-piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al Ácido-10 utilizando tert-butil-dimetil-prop-2-iniloxi-silano en lugar de 3-metoxi-propino [Ácido-10 etapa a)].

HPLC: $R_{tH1} = 1.23$ min; ESIMS $[M+H]^+ = 321.2$; 1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6): δ 7.81 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.78 (br. s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

b) metil éster del ácido 3-Amino-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico

- 5 A una solución de metil éster del ácido 3-amino-5-[3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-prop-1-inil]-piridin-2-carboxílico (711 mg, 2,22 mmol) en DCM (6 ml) se añadieron 10,2 ml de TFA (133 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. A la mezcla se le añadió tolueno (18 ml) y los solventes se evaporaron. El residuo se disolvió en EtOAc (66 ml) y se lavó con solución de Na_2CO_3 1 M. La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio en medio acuoso saturado, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (DCM a DCM/MeOH 94: 6), para proveer el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco.

HPLC: $R_{tH1} = 0.50$ min; ESIMS $[M+H]^+ = 207.1$; 1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6): δ 7.82 (s, 1H), 7.24 (s, 1 H), 6.77 (br s, 2H), 5.43 (br. s, 1 H), 4.32 (s, 2H).

c) ácido 3-Amino-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico

- 15 A una solución de metil éster del ácido 3-amino-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico (297 mg, 1,44 mmol) en THF (10 ml) se le añadió hidróxido de litio 1N y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4,5 h. A la mezcla se le añadió HCl 4 N (0,47 ml, 1,87 mmol), después de la dilución con tolueno, el solvente se evaporó, el residuo se suspendió en tolueno y se evaporó (dos veces). El residuo se suspendió en TBME/hexano, se filtró y el sólido se secó a presión reducida a 50 °C para proveer el compuesto del título junto con cloruro de litio como un sólido de color marrón. La mezcla se usó para reacciones de acoplamiento sin purificación adicional.

- 20 HPLC: $R_{tH5} = 1.93$ min; ESIMS $[M+H]^+ = 193.0$; 1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6): δ 7.83 (s, 1H), 7.28 (s, 1 H), 6.94 (br. s, 1 H), 4.33 (s, 2H).

Ácido-14: ácido 3-Amino-5-difluorometil-piridin-2-carboxílico

a) tert-butil éster del ácido 5-Difluorometil-3-nitro-piridin-2-carboxílico

- 25 El compuesto del título se preparó mediante una secuencia de reacción análoga a Ácido-9 utilizando ácido 5-bromo-3-nitro-piridin-2-carboxílico en lugar de metil éster del ácido 3-amino-5-cloro-pirazin-2-carboxílico en la etapa a) y omitiendo la etapa b).

HPLC: $R_{tH1} = 1.07$ min; ESIMS $[M+H]^+ = 275.3$; 1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6): δ 9.18 (s, 1H), 8.82 (s, 1 H), 7.31 (t, 1 H, CHF2), 1.55 (s, 9H).

b) ácido 5-Difluorometil-3-nitro-piridin-2-carboxílico

- 30 En una mezcla de 5 ml de DCM y 2,5 ml de TFA se disolvieron 345 mg (1,26 mmol) de tert-butil éster del ácido 5-difluorometil-3-nitro-piridin-2-carboxílico y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Se añadió tolueno y los solventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

HPLC: $R_{tH1} = 0.31$ min; ESIMS $[2M-H]^- = 435.3$; 1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6): δ 14.59 (br. s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.31 (t, 1H, CHF2).

- 35 c) ácido 3-Amino-5-difluorometil-piridin-2-carboxílico

A una solución de 265 mg (1,22 mmol) de ácido 5-difluorometil-3-nitro-piridin-2-carboxílico en EtOH se añadieron 50 mg de níquel Raney (Degussa B113W) y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 16 h. El catalizador se separó por filtración (Celite) y se lavó con EtOH, y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

- 40 HPLC: $R_{tH1} = 0.34$ min; ESIMS $[M+H]^+ = 189.2$; 1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6): δ 7.98 (s, 1H), 7.39 (s, 1 H), 7.09 (t, 1 H, CHF2), 7.02 (br. s, 2H).

Ácido-15: ácido 3-Cloro-5-(2,2-difluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

a) 3-Cloro-5-(2,2-difluoro-etoxi)-piridin-2-carbonitrilo

- 45 A una solución de 3-cloro-5-hidroxi-piridin-2-carbonitrilo [1262860-70-7] (0,200 g, 1,23 mmol) en THF (15 ml) se añadió a 0 °C 2,2-difluoroetanol (0,123 g, 1,48 mmol) y trifetilfosfina (0,484 g, 1,84 mmol). Después de agitar durante 10 min a 0 °C se añadió DIAD (0,373 g, 1,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C

seguido de 16 h a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró y el compuesto del título se obtuvo después de cromatografía CombiFlash sobre sílica gel (hexano/EtOAc 20:1 a 1:1) en forma de un aceite incoloro.

TLC (hexano-EtOAc 1:1): $R_f = 0.61$; UPLC $R_{t_{H6}} = 0.965$ min; ESIMS: 217 [(M-H)-]; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.31 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 6.12 (tt, 1 H), 4.31 (dt, 2H).

5 b) ácido 3-Cloro-5-(2,2-difluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

A una solución de 3-cloro-5-(2,2-difluoro-etoxi)-piridin-2-carbonitrilo (0,202 g, 0,878 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió NaOH 4 N (2,2 ml, 8,8 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 28 h a 85 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl 4N y se evaporó hasta sequedad. El compuesto del título se extrajo con DCM/MeOH (9/1), se empujó a través de un tapón de Celite y se obtuvo después de la evaporación como un sólido de color amarillo claro.

UPLC $R_{t_{H6}} = 0.655$ min; ESIMS: 236 [(M-H)-]; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.31 (d, 1H), 7.68 (d, 1 H), 6.23 (tt, 1 H), 4.44 (dt, 2H); $^{19}\text{F-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) 128.0 (dt, 2F).

Ácido-16: ácido 3-Cloro-5-fluorometoxi-piridin-2-carboxílico

a) 2,3-Dicloro-5-fluorometoxi-piridina

15 A una solución de 5,2 g de dicloro-piridin-3-ol (1,156 ml, 9,15 mmol) y K_2CO_3 (632 mg, 4,57 mmol) en ACN seco (12 ml) se añadió fluoro-yodometano (1.156 ml, 9.15 mmol) a 0 °C. La suspensión de color amarillo claro se agitó durante 5 min a 0 °C y luego se calentó hasta 120 °C durante 30 min. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado, seguido de EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para dar un aceite marrón. El material crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 HPLC: $R_{t_{H2}} = 0.95$ min; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 198.1$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.31 (dd, 1H), 8.07 (d, 1 H), 6.05 (s, 1 H), 5.91 (s, 1H).

b) 3-Cloro-5-fluorometoxi-piridin-2-carbonitrilo

25 A una solución de 2,3-dicloro-5-fluorometoxi-piridina (1,18 g, 6,02 mmol) en DMF seca (14,00 ml) se añadieron cianuro de zinc (0,341 g, 2,90 mmol) y polvo de zinc 3,94 mg, 0,60 mmol). La suspensión se purgó con Argón (3x). Luego se añadió tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0) (0,570 g, 0,494 mmol). La reacción se calentó hasta 145 °C durante 2 h. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo dos veces con Et_2O . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano/ciclohexano/EtOAc 7:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite amarillo (515 mg).

30 HPLC: $R_{t_{H2}} = 0.81$ min; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 187.0$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.61 (s, 1H), 8.16 (s, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 6.02 (s, 1H).

c) ácido 3-Cloro-5-fluorometoxi-piridin-2-carboxílico

35 A una solución de 3-cloro-5-fluorometoxi-piridin-2-carbonitrilo (80 mg, 0,429 mmol) en EtOH (2.4 ml) se añadió NaOH 1 M (1,21 ml, 1,201 mmol) y la solución resultante se agitó a 70 °C durante la noche. Para completar la reacción, se añadió más NaOH 1 M (1,2 ml, 1,201 mmol) y la reacción se agitó a 70 °C durante 8 h. Se añadió más NaOH 1 M (1,2 ml, 1,201 mmol) y la reacción se agitó a 70 °C durante la noche. Luego se añadió HCl 1 M (3,45 ml, 3,45 mmol). La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para dar un sólido de color rosa claro. Mezcla de 80 mg, 35% de ácido 3-cloro-5-fluorometoxi-piridin-2-carboxílico, 38% de ácido 3-cloro-5-etoxi-piridin-2-carboxílico.

Ácido 3-cloro-5-fluorometoxi-piridin-2-carboxílico:

HPLC: $R_{t_{H2}} = 0.42$ min; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 206.1$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.36 (br. s, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 5.96 (s, 1H).

ácido 3-Cloro-5-etoxi-piridin-2-carboxílico:

45 HPLC: $R_{t_{H2}} = 0.59$ min; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 202.1$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.66 (br. s, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 4.21 (q, 2H), 1.36 (t, 3H).

La mezcla bruta de ácidos se usó para la reacción de acoplamiento sin purificación adicional.

Ácido-17: ácido 3-Amino-5-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-carboxílico

a) metil éster del ácido 3-Amino-5-((Z)-2-etoxi-vinil)-pirazin-2-carboxílico

5 Una mezcla de metil éster del ácido 3-amino-5-cloro-pirazin-2-carboxílico [28643-16-5] (2 g, 10,66 mmol), cloruro de litio (1,582 g, 37,3 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ 0,748 g, 1,066 mmol) y tributil-((Z)-2-etoxi-vinil)-estannano (6,42 ml, 19,19 mmol) en DMF (104 ml) bajo argón se calentó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con MTBE, luego una vez con EtOAc/THF 3/1. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano a ciclohexano/EtOAc 1: 9) para proporcionar el compuesto del título como aceite amarillo (1,96 g).

10 HPLC: Rt_{H2}= 0.69 min; ESIMS [M+H]⁺= 225.1; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.42 (s, 1H), 7.18 (br. s, 2H), 6.88 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.32 (t, 3H).

b) metil éster del ácido 3-Amino-5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazin-2-carboxílico

15 Una solución de metil éster del ácido 3-amino-5-((Z)-2-etoxi-vinil)-pirazin-2-carboxílico (220 mg, 0,986 mmol) en HCl 3 M en MeOH (210 µl, 6,90 mmol) se calentó a 55 °C durante la noche. Se añadió una solución de NaHCO₃ al 10% y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido de color marrón (141 mg). El material crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLC: Rt_{H1}= 0.59 min; ESIMS [M+H]⁺= 242.2.

c) metil éster del ácido 3-Amino-5-(2-metoxi-vinil)-pirazin-2-carboxílico

20 A una solución de metil éster del ácido 3-amino-5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazin-2-carboxílico (300 mg, 1,244 mmol) y Et₃N (1,213 ml, 8,70 mmol) en DCM (10 ml) a -10 °C, se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trietilsililo (0,809 ml, 4,48 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 100 min. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NH₄Cl y salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener un aceite marrón (560 mg). El material crudo resultante (mezcla de E y Z) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 HPLC: Rt_{H1}= 0.63 min; ESIMS [M+H]⁺= 210.1.

d) metil éster del ácido 3-Amino-5-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-carboxílico

30 Una solución de metil éster del ácido 3-amino-5-(2-metoxi-vinil)-pirazin-2-carboxílico (260 mg, 1,24 mmol) y Pd/C al 10% (50 mg) en EtOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de hidrógeno durante 17 h. Para completar la reacción, se añadió más Pd/C al 10% (84 mg) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 37 h. La suspensión se separó por filtración y se lavó con EtOH y luego se evaporó la solución residual. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (DCM a DCM/MeOH 9:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (147 mg).

35 HPLC: Rt_{H2}= 0.54 min; ESIMS [M+H]⁺= 212.2; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.84 (s, 1 H), 7.31 (br. s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.87 (t, 3H).

e) ácido 3-Amino-5-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-carboxílico

40 A una solución de metil éster del ácido 3-amino-5-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-carboxílico (147 mg, 0,696 mmol) en THF (14 ml) se añadió NaOH 1M (1,74 ml, 1,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió HCl 1 M (1,601 ml, 1,601 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se evaporó y coevaporó con tolueno. El material crudo resultante se utilizó directamente en la etapa de acoplamiento sin purificación adicional.

HPLC: Rt_{H2}= 0.41 min; ESIMS [M+H]⁺= 198.1; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.68 (s, 1H), 7.62 (br. s, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.81 (t, 3H).

Ácido-18: ácido 3-Amino-6-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico

45 a) metil éster del ácido 3-Amino-6-cloro-5-(1-etoxi-vinil)-pirazin-2-carboxílico

Una mezcla de metil éster del ácido 3-amino-5,6-dicloro-pirazin-2-carboxílico [1458-18-0] (600 mg, 2,62 mmol), cloruro de litio (389 mg, 9,17 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (184 mg, 0,262 mmol) y tributil-(1-etoxi-vinil)-estannano [97674-02-7] (1,6 ml, 4,50 mmol) en DMF (27 ml) bajo argón a 80 °C de temperatura del baño durante 3 h y 50 min. Se

añadió NH_4Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con MTBE (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano a ciclohexano/EtOAc 7: 3) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (433 mg).

- 5 HPLC: $\text{Rt}_{\text{H}_2} = 0.94$ min; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 258.1$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.59 (br. s, 2H), 4.64 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 3.91 (q, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.31 (t, 2H).

b) metil éster del ácido 5-Acetil-3-amino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- 10 Una solución de metil éster del ácido 3-amino-6-cloro-5-(1-etoxi-vinil)-pirazin-2-carboxílico (46 mg, 0,190 mmol) y monohidrato de ácido para-toluenosulfónico (73,8 mg, 0,388 mmol) en THF (2,85 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió NaHCO_3 acuoso saturado y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener un sólido de color amarillo (46 mg). Este material se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 15 HPLC: $\text{Rt}_{\text{H}_2} = 0.73$ min; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 230.1$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.70 (br. s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

c) metil éster del ácido 3-Amino-6-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico

- 20 A una solución amarilla turbia de metil éster de ácido 5-acetil-3-amino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (178 mg, 0,775 mmol) en DCM seco (7,75 ml) se añadió Deoxofluor al 50% en tolueno (858 μl), 2,326 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añadió más Deoxofluor al 50% en tolueno (seis veces 858 μl , 2,326 mmol) dentro de 3 días hasta completar la reacción. Se añadió NaHCO_3 acuoso saturado y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano a ciclohexano/EtOAc 7: 3) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (136 mg).

- 25 HPLC: $\text{Rt}_{\text{H}_2} = 0.91$ min; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 252.1$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.75 (br. s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.02 (t, 3H).

d) ácido 3-Amino-6-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico

- 30 A una solución de metil éster del ácido 3-amino-6-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico (136 mg, 0,541 mmol) en THF (5,40 ml) se añadió LiOH 1M (595 μl , 0,595 mmol) a 0 °C. La solución de color marrón resultante se calentó hasta temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió más LiOH 1 M (95 μl , 0,095 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se añadió HCl 1 M (632 μl , 0,632 mmol) y luego la mezcla resultante se evaporó hasta sequedad. El material crudo resultante se utilizó directamente en la etapa de acoplamiento sin purificación adicional.

- 35 HPLC: $\text{Rt}_{\text{H}_2} = 0.63$ min; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238.1$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13.69 (br. s, 1 H), 7.75 (br. s 2H), 2.02 (t, 3H).

Ácido-19: ácido 3-Cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-carboxílico

a) metil éster del ácido 3-Cloro-5-(1-etoxi-vinil)-piridin-2-carboxílico

- 40 A una solución de metil éster del ácido 5-bromo-3-cloro-piridin-2-carboxílico [1458-18-0] (376 mg, 1,5 mmol) en dioxano (3,7 ml) se añadió tributil-(1-etoxi-vinil)-estano [97674-02-7] (596 mg, 1,65 mmol), la solución se desgasificó y se lavó con nitrógeno (3x), se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (87 mg, 0,075 mmol), después de desgasificar y purgar con nitrógeno la mezcla se calentó hasta reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se trató con KF acuoso al 10%, el precipitado se separó por filtración y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron con MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano/EtOAc 12: 1 a 6/1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

- 45 HPLC: $\text{Rt}_{\text{H}_7} = 2.822$ min; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 242.0/244.0$; $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.91-8.78 (m, 1H), 8.29-8.18 (m, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.93 (q, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.37 (t, 3H).

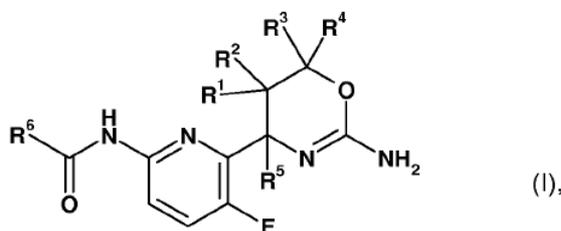
b) metil éster del ácido 5-Acetil-3-cloro-piridin-2-carboxílico

- 50 A una solución de metil éster del ácido 3-cloro-5-(1-etoxi-vinil)-piridin-2-carboxílico (359 mg, 1,485 mmol) en THF (3,6 ml) se añadió monohidrato de ácido para -toluenosulfónico (565 mg, 2,97 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h.

- 5 La mezcla de reacción se diluyó con TBME y NaHCO_3 acuoso saturado, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con TBME. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado acuoso y NaCl saturado acuoso, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano/ EtOAc 9: 1 a 6/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo.
- HPLC: $R_{t_{H8}} = 2.604$ min; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 214.0/216.0$; $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.17-8.99 (m, 1 H), 8.63-8.46 (m, 1 H), 3.96 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).
- c) metil éster del ácido 3-Cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-carboxílico
- 10 A una solución de metil éster del ácido 5-acetil-3-cloro-piridin-2-carboxílico (278 mg, 1,30 mmol) en DCM se añadió Deoxofluor® (50% en peso en tolueno, 1,44 ml, 3,9 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó protegida de la luz solar a temperatura ambiente durante 6 h, se añadió más Deoxofluor® (50% en peso en tolueno, 1,44 ml, 3,9 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de NaHCO_3 (fuerte evolución de gas), se añadió TBME y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con TBME, las capas de TBME combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado acuoso, NaCl saturado acuoso, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (ciclohexano/ EtOAc 95: 5 a 93/7) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 15 HPLC: $R_{t_{H8}} = 3.140$ min; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 236.0/238.0$; $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.84 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 3.95 (s, 3H), 2.07 (t, 3H).
- d) ácido 3-Cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-carboxílico
- 20 A una solución de metil éster del ácido 3-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-carboxílico (272 mg, 1,154 mmol) en THF (6 ml) se añadió LiOH (30,4 mg, 1,27 mmol) en agua (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 3,5 h. A la mezcla se le añadió HCl 6 N (0,212 ml, 1,27 mmol) y el solvente se evaporó. El residuo se recogió en tolueno y se evaporó (2x) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro junto con LiCl . Este material se usó directamente en la etapa de acoplamiento sin purificación adicional.
- 25 HPLC: $R_{t_{H5}} = 2.743$ min; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 222.0/224.0$; $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.76 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 3.37 (br. s, 1 H), 2.06 (t, 3H).

REIVINDICACIONES

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



en donde

- 5 R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o halógeno;
- R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o C_{1-3} alquilo; o R^3 y R^4 tomados en conjunto son ciclopropilo; o R^1 y R^4 are hidrógeno y R^2 y R^3 tomados en conjunto son $-CH_2-O-CH_2-$;
- R^5 es C_{1-3} alquilo, halógeno- C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi- C_{1-3} alquilo; y
- 10 R^6 es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y en donde dicho fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, halógeno- C_{1-4} alquilo, halógeno- C_{1-4} alquiltio, halógeno- C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alcoxi- C_{2-4} alquenilo, C_{1-4} alcoxi- C_{2-4} alquinilo, hidroxilo- C_{1-4} alquilo, hidroxilo- C_{2-4} alquenilo y hidroxilo- C_{2-4} alquinilo.
- 15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 y R^2 son ambos fluoro.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 y R^4 son ambos hidrógeno.
- 20 4. Un compuesto de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es metilo.
5. Un compuesto de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y en donde dicho heteroarilo es opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, halógeno- C_{1-4} alquilo, halógeno- C_{1-4} alquiltio, halógeno- C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alquiltio.
- 25 6. Un compuesto de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es un grupo piridin-2-ilo que está sustituido por 2 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes está situado en la posición para y uno de los sustituyentes está situado en la posición orto del grupo piridin-2-ilo con relación al enlazador amida y en donde los sustituyentes son independientemente seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi.
- 30 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de:
- {6-[(R)-2-amino-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il]-5-fluoro-piridin-2-il}-amida del ácido 5-Ciano-3-metil-piridin-2-carboxílico;
- 35 {6-[(R)-2-amino-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il]-5-fluoro-piridin-2-il}-amida del ácido 3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico;
- 40 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3,5-Dicloro-piridin-2-carboxílico;

- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)pirazin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2,2-difluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;
- 5 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(3-fluoro-propoxi)-pirazin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin- 4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-Metoxi-3-metil-piridin-2-carboxílico;
- 10 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-fluorometoxi-pirazin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;
- 15 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin- 4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-fluoro-piridin-2-carboxílico;
- 20 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin- 4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-cloro-piridin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5- fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-piridin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-(3-metoxi-prop-1 -inil)piridin-2-carboxílico;
- 25 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-difluorometil-pirazin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2-cloro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;
- 30 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-(2,2-difluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2-fluoro-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-fluorometoxi-piridin-2-carboxílico;
- 35 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin- 4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-etoxi-piridin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(penta-deutero-etoxi)-pirazin-2-carboxílico;
- 40 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(2-metoxi-etil)-pirazin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5- fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-pirazin-2-carboxílico;
- [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-2-carboxílico;

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

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6- dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-6-cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico;

5 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-5- fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-Cianopiridin-2-carboxílico;

[6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Cloro-5-(1,1-difluoro-etil)-piridin-2-carboxílico; y

10 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro- 4H-[1,3]oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 3-Amino-5-(1,1-difluoro-etil)-pirazin-2-carboxílico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente farmacéutico activo en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve.

20 11. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda sustancia fármaco, para administración simultánea o secuencial.