



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2663561 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.07.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.03.16
(86)	European Application Nr.	12700390.3
(86)	European Filing Date	2012.01.11
(87)	The European Application's Publication Date	2013.11.20
(30)	Priority	2011.01.13, IN, DE00772011 2011.09.14, US, 201161534591 P
(84)	Designated Contracting States:	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH-Sveits
(72)	Inventor	BADIGER, Sangamesh, Aurigene Discovery Technologies Limited39-40KIADB Industrial AreaElectronic City Phase IIHosur RoadBangalore, Karnataka 560 100, IN-India CHEBROLU, Murali, Aurigene Discovery Technologies Limited39-40KIADB Industrial AreaElectronic City Phase IIHosur RoadBangalore, Karnataka 560 100, IN-India HURTH, Konstanze, Novartis Pharma AGWerk KlybeckPostfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits JACQUIER, Sébastien, Novartis Pharma AGWerk KlybeckPostfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits LUEOEND, Rainer Martin, Novartis Pharma AGWerk KlybeckPostfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits MACHAUER, Rainer, Novartis Pharma AGWerk KlybeckPostfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits RUEEGER, Heinrich, Novartis Pharma AGWerk KlybeckPostfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits TINTELNOT-BLOMLEY, Marina, Novartis Pharma AGWerk KlybeckPostfach, CH- 4002 Basel, CH-Sveits VEENSTRA, Siem Jacob, Novartis Pharma AGWerk KlybeckPostfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits VOEGTLE, Markus, Novartis Pharma AGWerk KlybeckPostfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

NEUROLOGICAL DISORDERS

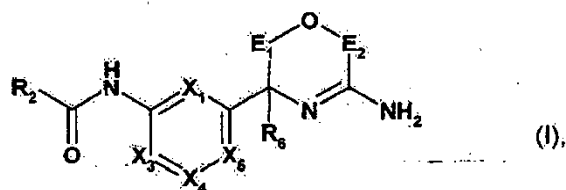
(56) References
Cited:

EP-A1- 2 360 155
WO-A1-2011/154431

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Forbindelse med formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,



5 i hvilken

X_1 er CR_1 eller N;

X_3 er CR_3 eller N;

X_4 er CR_4 eller N;

X_5 er CR_5 ;

10 hvori én og ikke mer enn én av X_1 , X_3 og X_4 er N;

R_1 er hydrogen;

R_2 er en aryl-, heteroaryl- eller ikke-aromatisk heterosyklylgruppe G_1 , hvilken gruppe G_1 eventuelt er substituert med 1, 2, 3 eller 4 substituenten uavhengig

15 valgt fra gruppen bestående av cyano, amino, amino- (C_{1-8}) alkyl, N - (C_{1-4}) alkyl-amino- (C_{1-8}) alkyl, N,N -di- (C_{1-4}) alkyl-amino- (C_{1-8}) alkyl, aminokarbonyl, tiokarbamoyl, halogen, (C_{1-8}) alkyl, halogen- (C_{1-8}) alkyl, hydroksy, okso, (C_{1-8}) alkoksy, halogen- (C_{1-8}) alkoksy, (C_{1-8}) alkyltio, halogen- (C_{1-8}) alkyltio, (C_{1-8}) alkoksy- (C_{1-8}) alkyl, (C_{3-8}) sykloalkyl- (C_{1-8}) alkoksy, (C_{1-8}) alkoksy- (C_{1-8}) alkoksy;

20 (C_{1-8}) alkoksy- (C_{1-8}) alkyltio, (C_{1-8}) alkyltio- (C_{1-8}) alkyl, (C_{1-8}) alkyltio- (C_{1-8}) alkoksy, (C_{1-8}) alkyltio- (C_{1-8}) alkyltio, (C_{2-8}) alkenyl, (C_{2-8}) alkynyl, (C_{2-8}) alkenoksy, (C_{2-8}) alkynoksy og en (C_{3-8}) sykloalkyl, aryl, heteroaryl eller ikke-aromatisk heterosyklylgruppe G_2 , hvilken gruppe G_2 eventuelt er substituert med 1, 2, 3

eller 4 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av cyano, aminokarbonyl, halogen, (C_{1-8}) alkyl, halogen- (C_{1-8}) alkyl, hydroksy, (C_{1-8}) alkoksy,

25 halogen- (C_{1-8}) alkoksy, (C_{1-8}) alkyltio, halogen- (C_{1-8}) alkyltio, (C_{1-8}) alkoksy- (C_{1-8}) alkyl, (C_{1-8}) alkoksy- (C_{1-8}) alkoksy, (C_{1-8}) alkoksy- (C_{1-8}) alkyltio, (C_{1-8}) alkyltio- (C_{1-8}) alkyl, (C_{1-8}) alkyltio- (C_{1-8}) alkoksy, (C_{1-8}) alkyltio- (C_{1-8}) alkyltio, (C_{2-8}) alkenyl og (C_{2-8}) alkynyl;

R_3 er hydrogen;

30 R_4 er hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8}) alkyl, halogen- (C_{1-8}) alkyl, (C_{1-8}) alkoksy, halogen- (C_{1-8}) alkoksy, (C_{1-8}) alkyltio, halogen- (C_{1-8}) alkyltio, (C_{1-8}) alkoksy- (C_{1-8}) alkyl, (C_{1-8}) alkoksy- (C_{1-8}) alkoksy, (C_{1-8}) alkoksy- (C_{1-8}) alkyltio, (C_{1-8}) alkyltio- (C_{1-8}) alkyl, (C_{1-8}) alkyltio- (C_{1-8}) alkoksy, (C_{1-8}) alkyltio- (C_{1-8}) alkyltio, (C_{2-8}) alkenyl eller (C_{2-8}) alkynyl;

R_5 er hydrogen, cyano, halogen, (C_{1-8}) alkyl, halogen- (C_{1-8}) alkyl, (C_{1-8}) alkoksy, halogen- (C_{1-8}) alkoksy, (C_{1-8}) alkyltio, halogen- (C_{1-8}) alkyltio, (C_{1-8}) alkoksy- (C_{1-8}) alkyl, (C_{1-8}) alkoksy- (C_{1-8}) alkoksy, (C_{1-8}) alkoksy- (C_{1-8}) alkyltio, (C_{1-8}) alkyltio- (C_{1-8}) alkyl, (C_{1-8}) alkyltio- (C_{1-8}) alkoksy, (C_{1-8}) alkyltio- (C_{1-8}) alkyltio, (C_{2-8}) alkenyl, eller (C_{2-8}) alkynyl,

eller

R_4 og R_5 sett under ett er $-C(H)=C(H)-C(H)=C(H)-$ eller en (C_{1-8}) alkylengruppe, i hvilken (C_{1-8}) alkylengruppe 1 eller 2 $-CH_2$ -ringelementer eventuelt er erstattet med heteroringelementer uavhengig valgt fra gruppen bestående av $-N(H)-$, $N[(C_{1-8})alkyl]-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$ eller $-S(=O)_2-$;

R_6 er $(C_{1-8})alkyl$, halogen- $(C_{1-6})alkyl$, hydroksy- $(C_{1-8})alkyl$, $(C_{1-8})alkoksy-(C_{1-8})alkyl$, merkapt- $(C_{1-8})alkyl$, $(C_{1-8})alkyltio-(C_{1-8})alkyl$, amino- $(C_{1-8})alkyl$; $N-(C_{1-4})alkyl$ -amino- $(C_{1-8})alkyl$, N,N -di $(C_{1-4})alkyl$ =amino- $(C_{1-8})alkyl$, $(C_{2-8})alkenyl$ eller $(C_{2-8})alkynyl$;

eller

R_5 og R_6 sett under ett er en $(C_{1-4})alkylengruppe$, i hvilken $(C_{1-4})alkylenegruppe$ 1- CH_2 - ringelement eventuelt er erstattet med et heteroringelement uavhengig valgt fra gruppen bestående av $N(H)-$, $-N[(C_{1-4})alkyl]-$, $-O-$, $-S-$, $-(=O)-$ eller $-S(=O)_2-$;

E_1 er $-C(R_7)(R_8)-$ hvori hver av R_7 og R_8 er hydrogen;

E_2 er $-C(R_{11})(R_{12})-$;

enten

hver av R_{11} og R_{12} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, cyano, halogen, $(C_{1-8})alkyl$, halogen- $(C_{1-8})alkyl$, $(C_{1-8})alkoksy-(C_{1-8})alkyl$ og $(C_{1-8})alkyltio-(C_{1-8})alkyl$;

eller

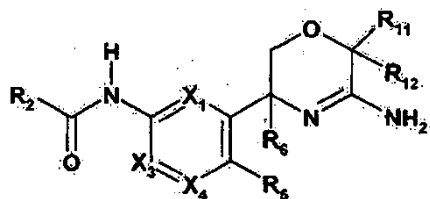
R_{11} og R_{12} sett under ett er okso eller $-CR_{15}R_{16}-CR_{17}R_{18}-$

hvor R_{15} , R_{16} , R_{17} og R_{18} er uavhengig valgt fra hydrogen og fluor.

2. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori X_1 er N; X_3 er CR_3 ; X_4 er CR_4 ; og X_5 er CR_5 .

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med formel (Ic)

3



(Ic),

i hvilken

X_1 er CH eller N;

X_3 er CH eller N;

5 X_4 er CR_4 eller N;

hvor i én og ikke mer enn én av X_1 , X_3 og X_4 er N;

R_2 er en 5- eller 6-leddet heteroarylgruppe i hvilken struktur 1, 2, 3 eller 4 ringelementer er heteroringelementer uavhengig valgt fra gruppen bestående av

et nitrogenringelement, et oksygenringelement og et svovelringelement, hvilken

10 gruppe eventuelt er substituert med 1, 2, 3 eller 4 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av cyano, amino, aminokarbonyl, tiokarbamoyl, halogen,

(C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, hydroksy, okso, (C_{1-4})alkoksy; halogen-(C_{1-4})alkoksy,

(C_{1-4})alkyltio, halogen-(C_{1-4})alkyltio (C_{1-4})alkoksy-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoksy-(C_{1-4})alkoksy,

(C_{1-4})alkoksy-(C_{1-4})alkyltio, (C_{1-4})alkyltio-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkyltio-(C_{1-4})alkoksy,

15 (C_{1-4})alkyltio-(C_{1-4})alkyltio, (C_{2-4})alkenyl, (C_{2-4})alkynyl, (C_{2-4})alkenoksy og (C_{2-4})alkynoksy;

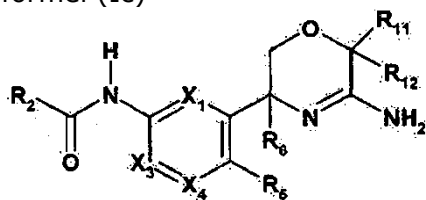
R_4 og R_5 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, cyano, halogen,

(C_{1-4})alkyl, halogen-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoksy, eller halogen-(C_{1-4})alkoksy;

R_6 er (C_{1-3})alkyl eller fluor-(C_{1-3})alkyl; og

20 hver av R_{11} og R_{12} er uavhengig valgt fra gruppe bestående av hydrogen, (C_{1-3})alkyl og halogen-(C_{1-3})alkyl.

4. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med formel (Ic)



(Ic),

i hvilken

X_1 er CH eller N;

X_3 er CH av N;

X_4 er CR_4 eller N;

30 hvor i én og ikke mer enn én av X_1 , X_3 og X_4 er N;

R_2 er en pyridyl- eller pyrazinylgruppe som eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av cyano, amino, aminokarbonyl, tiokarbamoyl, halogen, (C_{1-4}) alkyl, halogen- (C_{1-4}) alkyl, hydroksy, okso, (C_{1-4}) alkoksy, halogen- (C_{1-4}) alkoksy, (C_{1-4}) alkyltio, halogen- (C_{1-4}) alkyltio, (C_{1-4}) alkoksy- (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4}) alkoksy- (C_{1-4}) alkoksy, (C_{1-4}) alkoksy- (C_{1-4}) alkyltio, (C_{1-4}) alkyltio- (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4}) alkyltio- (C_{1-4}) alkoksy, (C_{1-4}) alkyltio- (C_{1-4}) alkyltio, - (C_{2-4}) alkenyl, (C_{2-4}) alkynyl, (C_{2-4}) alkenoksy og (C_{2-4}) alkynoksy;

R_4 og R_5 er uavhengig hydrogen eller halogen;

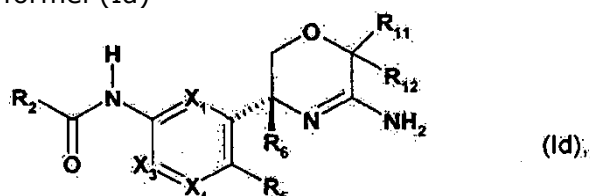
R_6 er (C_{1-3}) alkyl eller fluor- (C_{1-3}) alkyl; og

hver av R_{11} og R_{12} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C_{1-3}) alkyl og fluor- (C_{1-3}) alkyl.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori hver av R_{11} og R_{12} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl, fluorometyl, difluorometyl og trifluorometyl.

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R_6 er metyl, fluorometyl, difluorometyl eller trifluorometyl.

7. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, med formel (Id)



i hvilken

X_1 er CH eller N;

X_3 er CH eller N;

X_4 er CR_4 eller N;

hvori én og ikke mer enn én av X_1 , X_3 og X_4 er N;

R_2 er en pyridyl- eller pyrazinylgruppe som er substituert med 2 eller 3 substituenten, og hvori én av substituentene er lokalisert i *para*-posisjon, og én av substituentene er lokalisert i *orto*-posisjon til pyridyl- eller pyrazinylgruppen i forhold til amidlinkeren, og hvori substituentene er uavhengig valgt fra gruppen bestående av cyano, amino, halogen, (C_{1-4}) alkyl, halogen- (C_{1-4}) alkyl, hydroksy, okso, (C_{1-4}) alkoksy og halogen- (C_{1-4}) alkoksy;

R_4 og R_5 er uavhengig hydrogen eller halogen;

R_6 er metyl, fluorometyl, difluorometyl eller trifluorometyl; og

hver av R_{11} og R_{12} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl, fluorometyl, difluorometyl og trifluorometyl.

5

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R_2 er en pyridin-2-yl- eller pyrazin-2-yl-gruppe som er substituert med 2 substituentene, og hvori én av substituentene er lokalisert i *para*-posisjonen, og én av substituentene er lokalisert i *orto*-posisjonen til pyridin-2-yl- eller pyrazin-2-yl-gruppen i forhold til amidlinkeren, og hvori substituentene er uavhengig valgt fra gruppen bestående av cyano, amino, fluor, brom, klor, hydroksyl, okso, metyl, fluorometyl, difluorometyl, trifluorometyl, metoksy, fluorometoksy, difluorometoksy og trifluorometoksy.

10

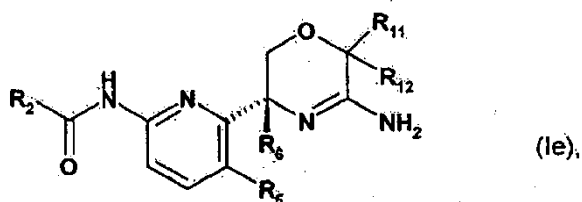
15

9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 8 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori X_1 er N; X_3 er CH; og X_4 er CR_4 .

10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R_4 er hydrogen.

20

11. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med formel (Ie)



i hvilken

25

R_2 er en pyridin-2-yl- eller pyrazin-2-ylgruppe som er substituert med 2 substituentene, og hvori én av substituentene er lokalisert i *para*-posisjonen, og én av substituentene er lokalisert i *orto*-posisjonen til pyridin-2-yl- eller pyrazin-2-yl-gruppen i forhold til amidlinkeren, og hvori substituentene er uavhengig valgt fra gruppen bestående av cyano, amino, fluor, brom, klor, hydroksyl, okso, metyl, fluorometyl, difluorometyl, trifluorometyl, metoksy, fluorometoksy, difluorometoksy og trifluorometoksy;

30

R_5 er hydrogen eller fluor;

R_6 er metyl, fluorometyl eller difluorometyl; og

hver av R_{11} og R_{12} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl, fluorometyl, difluorometyl og trifluorometyl.

12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R_5 er fluor.

13. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er valgt fra gruppen bestående av:

- 5-Brom-pyridin-2-karboksylsyre [6-(5-amino-3-metyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]-oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;
- 5-Klor-pyridin-2-karboksylsyre [6-(5-amino-3-fluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;
- 5-Brom-pyridin-2-karboksylsyre [6-(5-amino-3-fluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;
- 5-Cyano-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre [6-(6-amino-3-fluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;
- 4,6-Dideutero-5-klor-3-trideuterometyl-pyridin-2-karboksylsyre [6-(5-amino-3-fluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;
- 5-Tiokarbamoyl-pyridin-2-karboksylsyre [6-(5-amino-3-fluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;
- 5-Cyano-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;
- 5-Cyano-pyridin-2-karboksylsyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;
- 5-Cyano-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid;
- 4,6-Dideutero-5-klor-3-trideuterometyl-pyridin-2-karboksylsyre [4-(5-amino-3-fluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;
- 5-Klor-pyridin-2-karboksylsyre [4-(5-amino-3-fluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;
- 5-Cyano-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre [4-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid;
- 5-Brom-pyridin-2-karboksylsyre [5-(5-amino-3-fluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-6-klor-pyridin-3-yl]amid;
- 3-Amino-5-cyano-pyridin-2-karboksylsyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;

- 3-Klor-5-cyano-pyridin-2-karboksylsyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;
 5-Klor-4,6-dideuterio-3-trideuteriometyl-pyridin-2-karboksylsyre [6-(5-amin-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;
 5 5-Brom-3-klor-pyridin-2-karboksylsyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;
 3-Amino-5-(2,2,2-trifluor-etoksy)-pyrazin-2-karboksylsyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;
 10 3-Klor-5-cyano-pyridin-2-karboksylsyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid;
 5-metoksy-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
 3-Amino-5-(2,2,2-trifluor-etoksy)-pyrazin-2-karboksylsyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
 15 3-Amino-5-cyano-pyridin-2-karboksylsyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
 5-Difluorometoksy-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
 20 3-Klor-5-difluorometoksy-pyridin-2-karboksylsyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
 -3,5-Diklor-pyridin-2-karboksylsyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
 25 5-fuorometoksy-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
 5-Metyl-pyrazin-2-karboksylsyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
 3-Klor-5-trifluorometyl-pyridin-2-karboksylsyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
 30 3-Klor-5-cyano-pyridin-2-karboksylsyre [4-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid;
 3-Klor-5-difluorometoksy-pyridin-2-karboksylsyre [4-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid;
 35 5-Cyano-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre [4-(5-amino-6,6-bis-fluorometyl-3-metyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid;

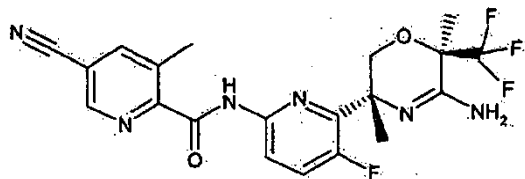
- 5-Cyano-3-metyl-pyridin-2-karboksylysyre [6-(5-amino-3-difluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4] oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid;
- 3-Klor-5-cyano-pyridin-2-karboksylysyre [6-(5-amino-3-difluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4] oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid;
- 5 3,5-Dimetyl-pyrazin-2-karboksylysyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
- 3-Amino-5-(3-fluorpropoksy)-pyrazin-2-karboksylysyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
- 10 3-Amino-5-(2-metoksy-etyl)-5H-pyrrol[2,3-b]pyrazin-2-karboksylysyre [6-((5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl)]amid;
- 3-Amino-5-trifluorometyl-pyrazin-2-karboksylysyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
- 15 3-Amino-5-(2,2-difluor-etyl)-5H-pyrrol[2,3-b]pyrazin-2-karboksylysyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid;
- 4-Klor-1-difluorometyl-1H-pyrazole-3-karboksylysyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid;
- 20 6-Klor-1-(2,2-difluor-etyl)-1H-pyrrol[3,2-b]pyridin-5-karboksylysyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid; og
- 6-Klor-1-(2-metoksy-etyl)-1H-pyrrol[3,2-b]pyridin-5-karboksylysyre [6-(5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid.
- 25
14. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er valgt fra gruppen bestående av:
- 5-Brom-pyridin-2-karboksylysyre [6-((R)-5-amino-3-metyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]-oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;
- 30 -5-Cyano-3-metyl-pyridin-2-karboksylysyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluor-metyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;
- 5-Cyano-pyridin-2-karboksylysyre [6-((3S,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H[1,4]oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;
- 5-cyano-pyridin-2-karboksylysyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;
- 35 5-Cyano-3-metyl-pyridin-2-karboksylysyre [6-((3S,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid;

- 5-Cyano-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre [4-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid;
- 5-Cyano-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre [4-((3S,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid;
- 5 3-Amino-5-cyano-pyridin-2-karboksylsyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;
- 3-Klor-5-cyano-pyridin-2-karboksylsyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;
- 10 5-Klor-4,6-dideuterio-3-trideuteriometyl-pyridin-2-karboksylsyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]amid;
- 5-Brom-3-klor-pyridin-2-karboksylsyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;
- 3-Amino-5-(2,2,2-trifluor-etoksy)-pyrazin-2-karboksylsyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amid;
- 15 3-Klor-5-cyano-pyridin-2-karboksylsyre [6-((3R, 6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid;
- 5-Metoksy-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
- 20 3-Amino-5-(2,2,2-trifluor-etoksy)-pyrazin-2-karboksylsyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
- 3-Amino-5-cyano-pyridin-2-karboksylsyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
- 25 3-Klor-5-cyano-pyridin-2-karboksylsyre [6-((3S,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
- 5-Difluorometoksy-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
- 30 3-Klor-5-difluorometoksy-pyridin-2-pyridin-2-karboksylsyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
- 3,5-Diklor-pyridin-2-karboksylsyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
- 35

- 5-Fluorometoksy-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
- 5-Metyl-pyrazin-2-karboksylsyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
- 3-Klor-5-cyano-pyridin-2-karboksylsyre [4-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid;
- 3-Klor-5-difluorometoksy-pyridin-2-karboksylsyre [4-((3S,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid;
- 5-Cyano-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre [4-((R)-5-amino-6,6-bis-fluorometyl-3-metyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid;
- 5-Cyano-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre [5-((R)-5-amino-3-difluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid;
- 5-Cyano-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre[6H((S)-5-amino-3-difluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4] oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid;
- 3-Klor-5-cyano-pyridin-2-karboksylsyre [6-((R)-5-amino-3-difluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
- 3,5-Dimetyl-pyrazin-2-karboksylsyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
- 3-Amino-5-(3-fluor-propoksy)-pyrazin-2-karboksylsyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
- 3-Amino-5-(2-metoksy-etyl)-5H-pyrrol[2,3-b]pyrazin-2-karboksylsyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid;
- 3-Amino-5-(2,2-difluor-etyl)-5H-pyrrol[2,3-b]pyrazin-2-karboksylsyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid;
- 4-Klor-1-difluorometyl-1Hpyrazole-3-karboksylsyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid;
- 6-Klor-1-(2,2-difluor-etyl)-1H-pyrrol[3,2-b]pyridin-5-karboksyl [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid; og

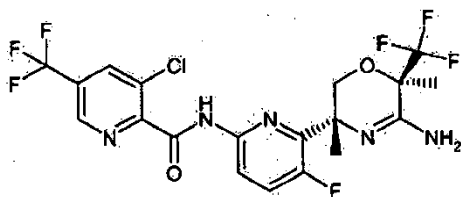
6-Klor-1-(2-metoksy-etyl)-1H-pyrrol[3,2-b]pyridin-5-karboksylysyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid

- 5 15. Forbindelse ifølge krav 1: som er 5-cyano-3-metyl-pyridin-2-karboksylysyre [6-((3R,6R)-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]-amid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med følgende formel



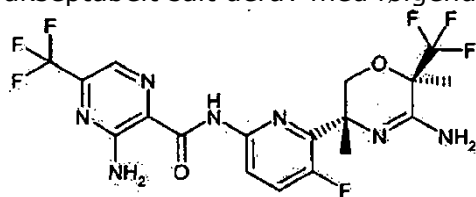
10

16. Forbindelse ifølge krav 1, som er 3-klor-5-trifluorometyl-pyridin-2-karboksylysyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksazin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med følgende formel



15

17. Forbindelse ifølge krav 1, som er 3-amino-5-trifluorometyl-pyrazin-2-karboksylysyre [6-((3R,6R)-5-amino-3,6-dimetyl-6-trifluorometyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oksaziin-3-yl)-5-fluor-pyridin-2-yl]amid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med følgende formel



20

18. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for bruk som medikament.

25

19. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for bruk i behandling eller forebygging av Alzheimers sykdom eller mild kognitiv svikt.

5 20. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som aktiv farmasøytisk ingrediens i forbindelse med minst én farmasøytisk akseptabel bærer eller tynner.

10 21. Farmasøytisk kombinasjon omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en andre legemiddelsubstans, for samtidig eller sekvensiell administrering.