(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 552 503**

(51) Int. CI.:

C07D 213/81 (2006.01)
C07D 241/28 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61P 11/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2011 E 11708490 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2547656**

(54) Título: **Derivado de piridina y pirazina para el tratamiento de fibrosis quística (CF)**

(30) Prioridad:

11.02.2011 US 441853 P
19.03.2010 US 315509 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.11.2015

(73) Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(72) Inventor/es:

BAETTIG, URS;
BALA, KAMLESH JAGDIS;
BUDD, EMMA;
EDWARDS, LEE;
HOWSHAM, CATHERINE;
HUGHES, GLYN;
LEGRAND, DARREN MARK y
SPIEGEL, KATRIN

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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).

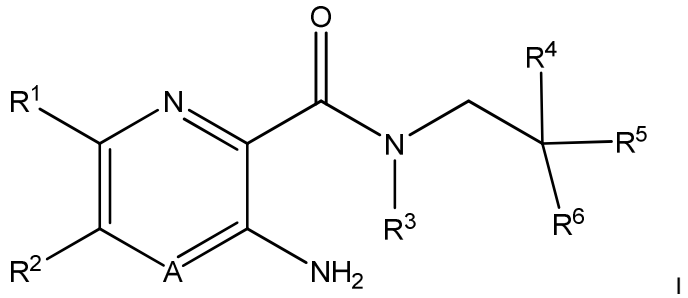
DESCRIPCIÓN

Derivado de piridina y pirazina para el tratamiento de fibrosis quística (CF)

Esta invención se refiere a compuestos de piridina y pirazina, a su preparación, y a su uso como productos farmacéuticos.

La fibrosis quística (CF) es una enfermedad genética mortal causada por mutaciones en el gen que codifica para el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), un canal de aniones epiteliales activado por la cinasa de proteína A (PKA) involucrado en el transporte de sales y fluidos en múltiples órganos, incluyendo el pulmón. La mayoría de las mutaciones de fibrosis quística (CF) reducen el número de canales reguladores de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) en la superficie celular (por ejemplo, mutaciones de síntesis o de procesamiento), o bien deterioran la función del canal (por ejemplo, mutaciones de compuerta o de conductancia), o ambas. Actualmente no existen terapias aprobadas que se dirijan al regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) directamente. La presente invención da a conocer compuestos que restablecen o mejoran la función del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) mutante y/o de tipo silvestre para tratar fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del tracto respiratorio, carcinoma pulmonar, xerostomía y queratoconjuntivitis sire, o estreñimiento (síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad de intestino irritable (IBD), inducido por opioide).

En un aspecto, la invención proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula I:



I

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A es N o CR^{4a};

R^1 es H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono; alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; halógeno; $SO_2NR^8R^9$; SO_2R^{10}; S-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; S-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; CN; $NR^{11}R^{12}$; $C(O)NR^{13}R^{14}$; $NR^{13}SO_2R^{15}$; $NR^{13}C(O)R^{15}$, CO_2R^{15}, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

R^2 es halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^3 y R^{4a} son cada uno independientemente H o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^5 es $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_m-OR'$; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-CO_2R^{15}; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono o -grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde el -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, y -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; OH; CN; halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde el cicloalquilo, cicloalquenilo, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, y -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^6 es H, y R^5 es $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_m-OR^{'}$, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-CO_2R^{15}, en donde los grupos -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, y -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^4 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo carbocíclico de 3 a 8 miembros; o

R^4 y R^5 forman juntos un grupo oxo (C=O), y R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos arilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están enlazados, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^4 y R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

$R^{'}$ es H, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

m es 0, 1, 2 ó 3;

R^8, R^{11}, R^{13} y R^{17} son cada uno independientemente H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono o -(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R^9, R^{10}, R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{16} y R^{18} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono; alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^8 y R^9, R^{11} y R^{12}, R^{13} y R^{14}, y R^{17} y R^{18}, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halógeno, o un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de

carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)NH_2$, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o $C(O)N(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})_2$; o

R^{19} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que incluye uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; $S(O)_2$-arilo; $S(O)_2$-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes de arilo y heterocíclico están ellos mismos opcionalmente sustituidos con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono.

En la presente se describen diferentes realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

En una realización de la invención, como se describe en cualquier otra parte de la presente, A es N.

En una realización de la invención, como se describe en cualquier otra parte de la presente, A es CR^{4a}.

En una realización de la invención, como se describe en cualquier otra parte de la presente, R^1 se selecciona a partir de H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; halógeno; arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; y $NR^{11}R^{12}$, en donde los grupos arilo y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z.

En una realización de la invención, como se describe en cualquier otra parte de la presente, R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, $-CH_3$ o CF_3.

En una realización de la invención, como se describe en cualquier otra parte de la presente, R^1 es alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, $-OCH_3$ u $-OCF_3$.

En una realización de la invención, como se describe en cualquier otra parte de la presente, R^1 es arilo, en donde arilo es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z, y los ejemplos específicos son 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-metil-fenilo, o 2,4-dicloro-fenilo.

En una realización de la invención, como se describe en cualquier otra parte de la presente, R^1 es un grupo heterociclilo de 6 miembros, en donde el grupo heterociclilo de 6 miembros es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z, y el ejemplo específico es 1-metil-4-piridilo.

En una realización de la invención, como se describe en cualquier otra parte de la presente, R^1 es Br, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-metil-fenilo, o 2,4-dicloro-fenilo.

En una realización de la invención, como se describe en cualquier otra parte de la presente, R^2 es CF_3CF_2-, $(CF_3)_2CH$-, CH_3-CF_2-, CF_3CF_2-, CF_3, CF_2H-, CH_3-CCl_2-, CF_3CFClH-, CBr_3, CBr_2H-$CF_3CF_2CHCF_3$ o $CF_3CF_2CF_2CF_2$-.

En una realización de la invención, como se describe en cualquier otra parte de la presente, R^2 es CF_3.

En una realización de la invención, como se describe en cualquier otra parte de la presente, R^3 es H o metilo.

En una realización adicional de la invención, como se describe en cualquier otra parte de la presente, R^{4a} es H.

Una realización de la invención, como se define anteriormente, proporciona un compuesto en donde R^5 proporciona un heteroátomo alejado dos átomos de carbono a partir del nitrógeno de amida, en donde el heteroátomo es oxígeno o nitrógeno.

Una realización de la invención, como se define anteriormente, proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, en donde:

R^4 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o no está presente;

R^5 es alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_m-OR'$, u OH;

m es 0 ó 1;

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; OH; CN; halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos arilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^4 y R^5 forman juntos un grupo oxo (C=O); o

R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H; o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Una realización de la invención, como se define anteriormente, proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde:

A es CR^{4a};

R^1 es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^2 es halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^3 es H;

R^4 es H o Me;

R^{4a} es H;

R^5 es $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_m-OR'$; u OH;

m es 0 ó 1;

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o

R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; y

R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H; o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Una realización de la invención, como se define anteriormente, proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde:

A es CR^{4a};

R^1 es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^2 es halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^3 es H;

R^{4a} es H;

R^4 y R^5 forman juntos un grupo oxo (C=O); y

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos arilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z.

Una realización de la invención, como se define anteriormente, proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde:

A es CR^{4a};

R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^2 es halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^3 es H;

R^4 es H o Me;

R^{4a} es H;

R^5 es $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_m-OR'$; u OH;

m es 0 ó 1;

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o

R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; y

R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H; o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Una realización de la invención, como se define anteriormente, proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde:

A es CR^{4a};

R^1 es alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^2 es halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^3 es H;

R^4 es H o Me;

R^{4a} es H;

R^5 es $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_m-OR$; u OH;

m es 0 ó 1;

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o

R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; y

R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H; o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Una realización de la invención, como se define anteriormente, proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde:

A es CR^{4a};

R^1 es alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^2 es halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^3 es H;

R^4 es H o Me;

R^{4a} es H;

R^5 es $-NR^{17}R^{18}$; u OH;

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o

R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; y

R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H; o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Una realización de la invención, como se define anteriormente, proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde:

A es CR^{4a};

R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^2 es halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^3 es H;

R^4 es H o Me;

R^{4a} es H;

R^5 es $-NR^{17}R^{18}$; u OH;

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y

R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H; o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Una realización de la invención, como se define anteriormente, proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde:

A es CR^{4a};

R^1 es alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^2 es halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^3 es H;

R^4 es H o Me;

R^{4a} es H;

R^5 es $-NR^{17}R^{18}$; u OH;

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y

R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H; o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Una realización de la invención, como se describe en cualquier otra parte de la presente, en donde:

Z es independientemente OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, CN, NO_2, o halógeno;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde todos los alquilos están opcionalmente sustituidos con halógenos.

Una realización de la invención, como se describe en cualquier otra parte de la presente, en donde:

Z es independientemente OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, OR^{19}, CN, o halógeno;

R^{19} es H; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde todos los alquilos están opcionalmente sustituidos con halógenos.

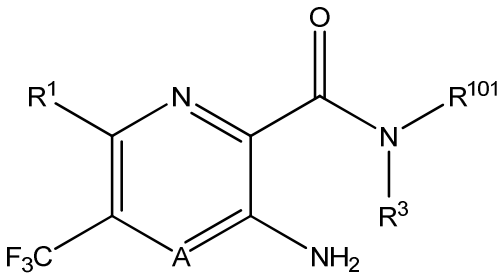
Una realización de la invención, como se describe en cualquier otra parte de la presente, en donde:

Z es independientemente, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halógeno.

Otra realización de la invención, como se define anteriormente, proporciona los compuestos con enantiómeros sustancialmente puros con la configuración R.

Otra realización de la invención, como se define anteriormente, proporciona los compuestos con enantiómeros sustancialmente puros con la configuración S.

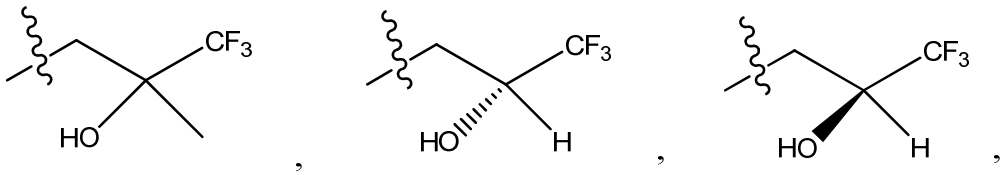
Ciertos compuestos de la fórmula I incluyen los compuestos de la fórmula II:

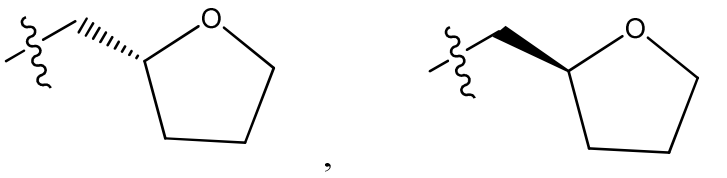


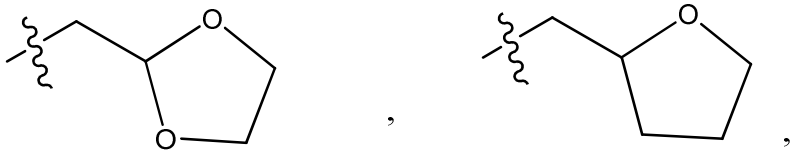
II

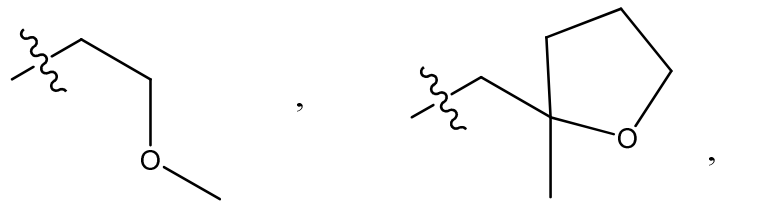
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A, R^1, R^2 y R^3 tienen las definiciones de la fórmula I, y

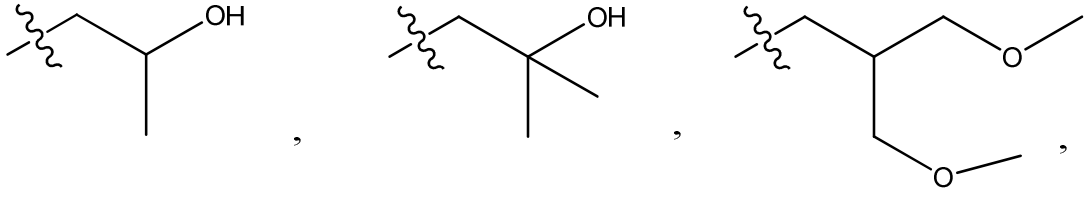
R^{101} es:

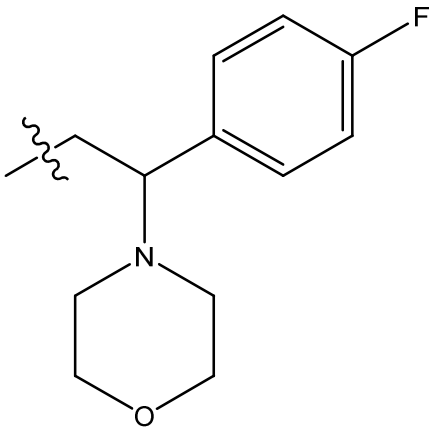




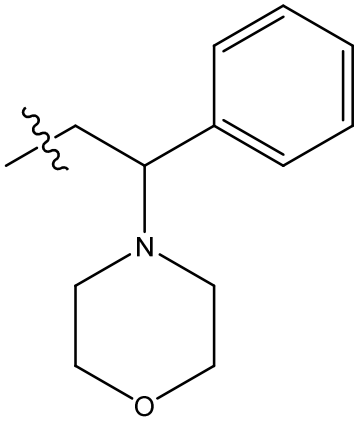




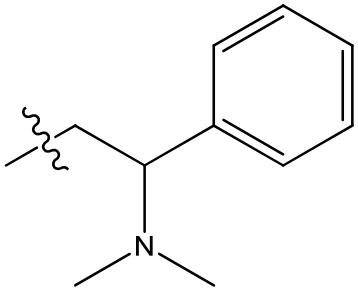



F
N
O

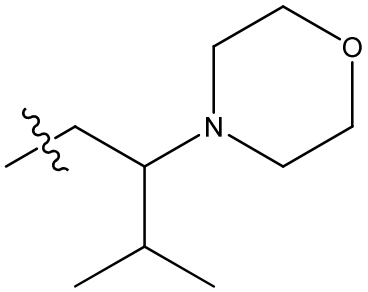
,


N
O

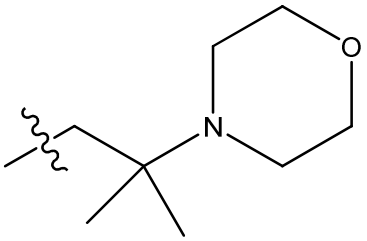
,


N

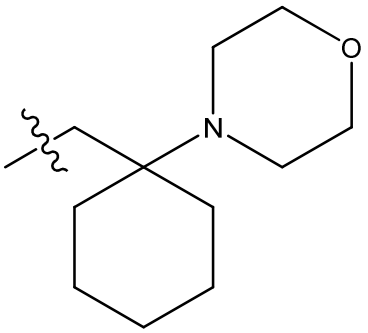
,


O
N

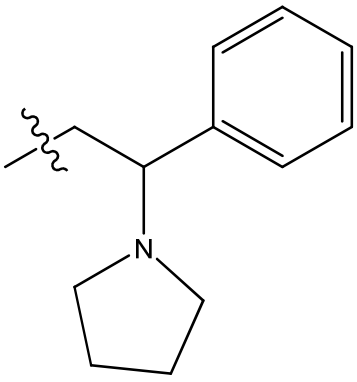
,


O
N

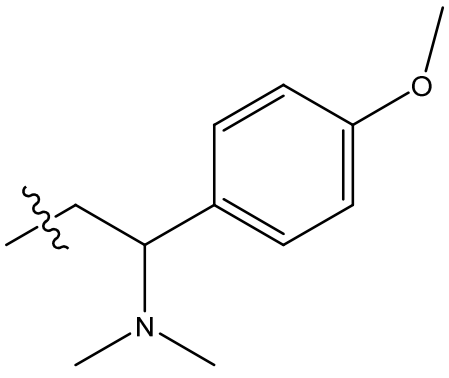
,


O
N

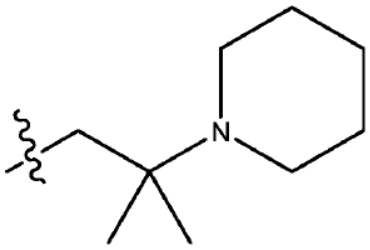
,


N

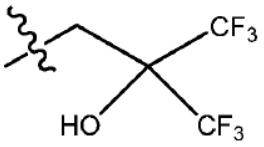
,


O
N

,



o



.

En una realización adicional de la fórmula II de la invención en la presente, A es CR^{4a}, en donde R^{4a} es H.

En una realización adicional de la fórmula II de la invención en la presente, R^1 se selecciona a partir de H; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; halógeno; arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; y $NR^{11}R^{12}$, en donde los grupos arilo y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z.

Una realización adicional de la fórmula II de la invención, en donde R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; halógeno; arilo de 6 átomos de carbono; o grupo heterocíclico de 6 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos arilo y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z.

Una realización adicional de la fórmula II de la invención, en donde R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o halógeno.

En una realización adicional de la fórmula II de la invención en la presente, R^3 es H o metilo.

Una realización de la invención, como se define anteriormente, proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula II, en donde:

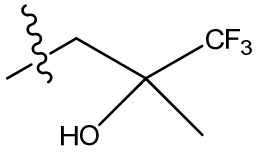
A es CR^{4a};

R^1 es halógeno;

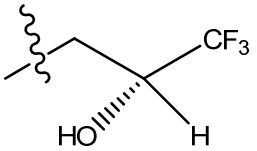
R^3 es H;

R^{4a} es H;

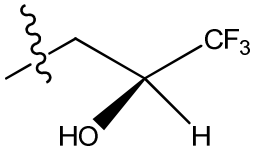
R^{101} es:



,

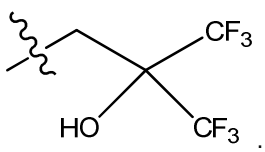


,



,

o



.

Una realización de la invención, como se define anteriormente, proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula II, en donde:

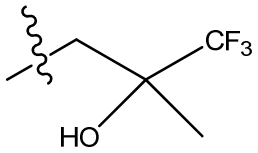
A es CR^{4a};

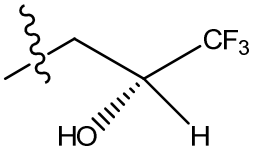
R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

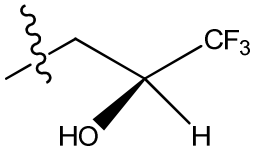
R^3 es H;

R^{4a} es H;

R^{101} es:

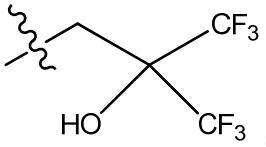


,


,


,

o



.

Una realización de la invención, como se define anteriormente, proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula II, en donde:

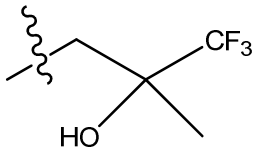
A es CR^{4a};

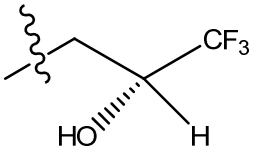
R^1 es alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

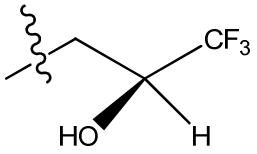
R^3 es H;

R^{4a} es H;

R^{101} es:

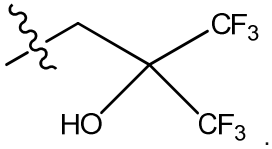


,


,


,

o



.

Una realización de la invención, como se define anteriormente, proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula II, en donde:

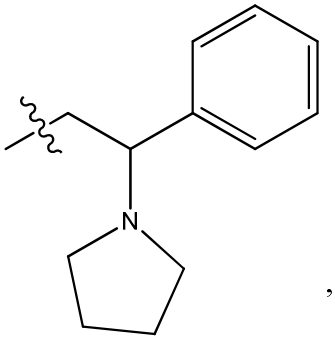
A es CR^{4a};

R^1 es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

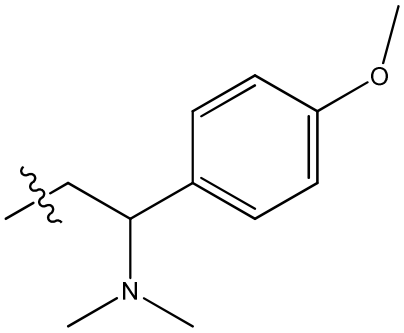
R^3 es H;

R^{4a} es H;

R^{101} es:

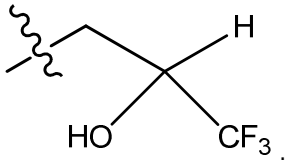


,



,

o



.

Una realización de la invención, como se define anteriormente, proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula II, en donde:

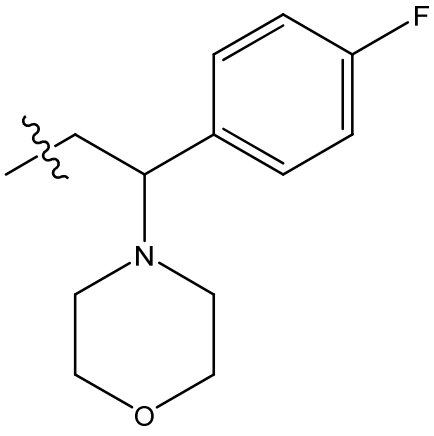
A es CR^{4a};

R^1 es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

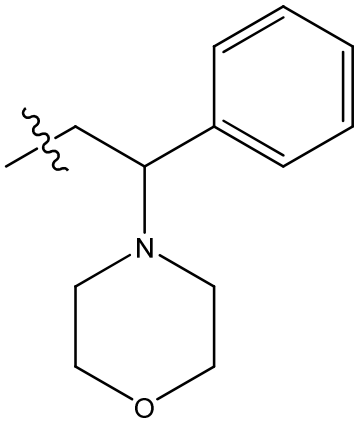
R^3 es H;

R^{4a} es H;

R^{101} es:

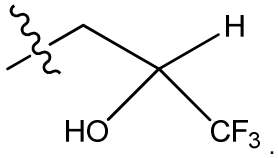


,



,

o



Una realización de la invención, como se define anteriormente, proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula II, en donde:

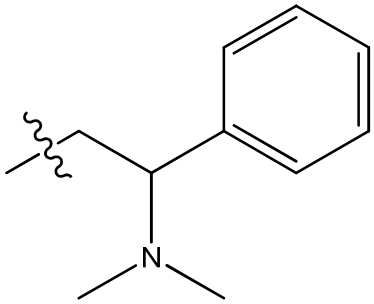
A es CR^{4a};

R^1 es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

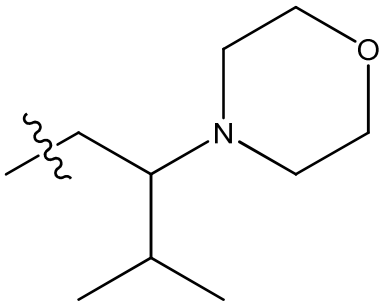
R^3 es H;

R^{4a} es H;

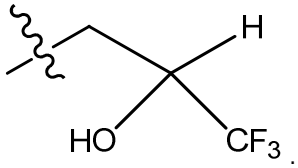
R^{101} es:



,



o



Otra realización de la invención, como se define anteriormente, proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula I y con la fórmula II, representados por:

3-amino-6-bromo-N-(imidazo-[1,2-a]-piridin-2-il-metil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

3-amino-6-bromo-N-((1-metil-1H-imidazol-4-il)-metil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

3-amino-6-bromo-N-((1-metil-1H-pirazol-3-il)-metil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

3-amino-N-(2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil)-6-(1-metil-1H-indol-6-il)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-6-bromo-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il)-metil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

3-amino-6-(6-(3-(dimetil-amino)-propoxi)-piridin-3-il)-N-(2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

(R)-3-amino-6-bromo-N-((4-metil-piperazin-2-il)-metil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

3-amino-6-bromo-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

3-amino-6-(3-(N,N-dimetil-sulfamoil)-fenil)-N-(2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-6-bromo-N-isobutil-N-metil-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

3-amino-6-bromo-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il)-metil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

(3-amino-6-bromo-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;

3-amino-6-bromo-N-(2-(piridin-4-il)-etil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

3-amino-N-(2-(4-fluorofenil)-2-oxo-etil)-6-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-6-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-N-(2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-6-bromo-N-(2-(piridin-3-il)-etil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

3-amino-6-(3,4-dimetil-fenil)-N-(2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-N-bencil-6-bromo-N-metil-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

(S)-3-amino-6-bromo-N-((1-etil-pirrolidin-2-il)-metil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida; o

3-amino-6-bromo-N-(imidazo-[1,5-a]-piridin-1-il-metil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida.

Otra realización de la invención, como se define anteriormente, proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula I, representados por:

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

3-(3-amino-6-bromo-5-(trifluoro-metil)-picolinamido)-propanoato de metilo;

3-amino-N-(benzo-[d]-isoxazol-3-il-metil)-6-bromo-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-6-(oxazol-2-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-6-bromo-N-(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-N-(2-hidroxi-3-metil-2-(trifluoro-metil)-butil)-6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-6-ciclopropil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-6-metoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluoro-metil)-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

5-amino-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-3-(trifluoro-metil)-2,4'-bipiridin-6-carboxamida;

(3-metil-2-oxo-butil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-6-furan-2-il-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5,6-bis-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

N-(2-(1H-imidazol-2-il)-propil)-3-amino-6-bromo-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

3-amino-6-bromo-N-(2-morfolino-etil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

(S)-3-amino-6-etoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-6-(pirrolidin-1-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-N-(2-amino-3,3,3-trifluoro-2-metil-propil)-6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-picolinamida; o

3-amino-6-metoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxi-bencil-amino)-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida.

Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención se pueden tomar en conjunto con cualquier otra realización para describir realizaciones adicionales de la presente invención. Adicionalmente, se pretende que cualquier elemento de una realización se combine con cualquiera y todos los demás elementos de cualquiera de las realizaciones, para describir realizaciones adicionales. Es entendido por los expertos en este campo que las combinaciones de sustituyentes en donde no sean posibles, no son un aspecto de la presente invención.

Los compuestos específicos especialmente preferidos de la fórmula (I) o de la fórmula (II) son aquéllos descritos posteriormente en la presente, en los ejemplos.

Definiciones

Los términos empleados en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

"Opcionalmente sustituido" significa que el grupo referido puede estar sustituido en una o más posiciones con cualquiera o cualquier combinación de los radicales indicados posteriormente.

"Opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z" denota que el grupo relevante puede incluir uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de los grupos incluidos dentro de la definición de Z. Por consiguiente, cuando hay dos o más sustituyentes de grupo Z, éstos pueden ser iguales o diferentes.

"Halo" o "halógeno", como se utiliza en la presente, puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

"Alquilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C_6 o C_3, entonces la definición se debe modificar de conformidad con lo mismo, tal como "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario y butilo terciario.

"Alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alcoxilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C_6 o C_3, entonces la definición se debe modificar de conformidad con lo mismo, tal como "alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono" representará metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, butoxilo secundario, y butoxilo terciario.

"Halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono con cuando menos un hidrógeno sustituido por un halógeno. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C_6 o C_3, entonces la definición se debe modificar de conformidad con lo mismo, tal como "halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario y butilo terciario que tienen cuando menos un hidrógeno sustituido por halógeno, tal como en donde el halógeno es flúor: CF_3CF_2-, $(CF_3)_2CH$-, CH_3-CF_2-, CF_3CF_2-, CF_3, CF_2H-, $CF_3CF_2CHCF_3$ o $CF_3CF_2CF_2CF_2$-.

"Grupo cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 15 átomos de carbono del anillo que está saturado o parcialmente saturado, tal como a cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclo-octilo, o un grupo bicíclico, tal como biciclo-octilo, biciclononilo, incluyendo indanilo e indenilo, y biciclodecilo. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C_6, entonces la definición se debe modificar de conformidad con lo mismo.

"Arilo" o "grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota un grupo aromático que tiene de 6 a 15 átomos de carbono del anillo. Los ejemplos de los grupos carbocíclicos aromáticos de 6 a 15 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, fenilo, fenileno, benceno-tri-ilo, naftilo, naftileno, naftaleno-tri-ilo, o antrileno. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C_{10}, entonces la definición se debe modificar de conformidad con lo mismo.

“Grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros”, “grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros”, “grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros”, “grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros”, “grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros” y “ grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros”, se refieren, respectivamente, a anillos heterocíclicos de 4 a 8 miembros, de 5 a 6 miembros, de 3 a 10 miembros, de 3 a 14 miembros, de 4 a 14 miembros, y de 5 a 14 miembros que contienen cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual puede estar saturado, parcialmente saturado o insaturado (aromático). El grupo heterocíclico incluye grupos de anillos individuales, grupos de anillos fusionados, y grupos puenteados. Los ejemplos de estos grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, furano, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidinona, morfolina, triazina, oxazina, tetrahidro-furano, tetrahidro-tiofeno, tetrahidro-tiopirano, tetrahidro-pirano, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, indazol, quinolina, indazol, indol, 8-aza-biciclo-[3.2.1]-octano o tiazol.

Un segundo aspecto de la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III), como se define en cualquier otra parte de la presente, para utilizarse como un producto farmacéutico.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III), para utilizarse en el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica, en particular una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias o para la hidratación de las mucosas. Estas condiciones incluyen, por ejemplo, fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del tracto respiratorio, carcinoma pulmonar, xerostomía y queratoconjuntivitis sire, o estreñimiento (síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad de intestino irritable (IBD), inducido por opioide).

Un aspecto todavía adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III), como se define en cualquiera de las realizaciones anteriormente mencionadas, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica, en particular una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias o para la hidratación de las mucosas.

Una realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III), como se define en cualquiera de las realizaciones anteriormente mencionadas, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica seleccionada a partir de fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del tracto respiratorio, carcinoma pulmonar, xerostomía y queratoconjuntivitis sire, o estreñimiento (síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad de intestino irritable (IBD), inducido por opioide).

Una realización de la presente invención proporciona un método para la prevención o el tratamiento de una condición o enfermedad mediada por el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), el cual comprende administrar una cantidad efectiva de cuando menos un compuesto como se describe en la presente a un sujeto que necesite dicho tratamiento. Esta condición o enfermedad mediada por el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) se selecciona a partir de fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del tracto respiratorio, carcinoma pulmonar, xerostomía y queratoconjuntivitis sire, o estreñimiento (síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad de intestino irritable (IBD), inducido por opioide).

A través de toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra “comprenden”, o las variaciones, tales como “comprende” o “comprendiendo”, se deben entender como que implican la inclusión de un entero o paso o grupo de enteros o pasos mencionado, pero no la exclusión de cualquier otro entero o paso o grupo de enteros o pasos.

Como se utiliza en la presente, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no sean indeseables biológicamente o de otra manera. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo, o grupos similares a los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato / fosfato ácido / fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato, y trifluoro-acetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido p-toluen-sulfónico y ácido sulfosalicílico.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, las sales de amonio y de los metales a partir de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio, y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo las aminas sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietil-amina, lisina, meglumina, piperazina, y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto progenitor, una fracción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas del ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es deseable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, en donde sea practicable. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en “Remington’s Pharmaceutical Sciences”, 20ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I), (II) o (III) que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I), (II) o (III) mediante los procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de los compuestos de la fórmula (I), (II) o (III) con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y el aislamiento de los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales, los cuales comprenden un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III).

Como se utiliza en la presente, el término “isómeros” se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero que difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza en la presente, el término “un isómero óptico” o “un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluye a los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. Por consiguiente, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. “Enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden sobreponer una en la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla “racémica”. El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. “Diastereoisómeros” son estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, se pueden designar como (+) o (-) dependiendo del sentido (dextrógiro o levógiro) en que roten la luz polarizada en el plano a la longitud de onda de la línea de sodio D. Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más ejes o centros asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*). La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras, y las mezclas intermedias. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la

configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretende incluir a todas las formas tautoméricas.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, de carbono, o similares) del (de los) compuesto(s) de la presente invención puede estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo en la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene cuando menos un exceso enantiomérico del 50%, cuando menos un exceso enantiomérico del 60%, cuando menos un exceso enantiomérico del 70%, cuando menos un exceso enantiomérico del 80%, cuando menos un exceso enantiomérico del 90%, cuando menos un exceso enantiomérico del 95%, o cuando menos un exceso enantiomérico del 99% en la configuración (*R*) o (*S*). Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma *cis* (*Z*) o *trans* (*E*).

De conformidad con lo anterior, como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodas), racematos, o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla de isómeros resultante se puede separar basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, para dar los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

Cualquier racemato resultante de los productos finales o de los productos intermedios se puede resolver para dar los antípodas ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, una fracción básica se puede emplear para resolver los compuestos de la presente invención para dar sus antípodas ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionaria 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 se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC), utilizando un adsorbente quiral.

Debido a que los compuestos de la invención están previstos para utilizarse en composiciones farmacéuticas, será fácilmente entendido que cada uno se proporciona de preferencia en una forma sustancialmente pura, por ejemplo cuando menos pura al 60%, de una manera más adecuada cuando menos pura al 75%, y de preferencia cuando menos pura al 85 por, en especial cuando menos pura al 98% (los porcentajes son sobre una base de peso por peso). Se pueden utilizar preparaciones impuras de los compuestos para la preparación de las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener cuando menos el 1%, de una manera más adecuada cuando menos el 5%, y de preferencia del 10 al 59% de un compuesto de la invención.

Los compuestos de la presente invención se obtienen ya sea en la forma libre, como una sal de los mismos, o como derivados de pro-fármaco de los mismos.

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

Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente, excepto porque uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados como se definen en la presente, por ejemplo aquéllos en donde hay isótopos radioactivos presentes, tales como ^{3}H, ^{13}C, y ^{14}C. Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo ^{2}H o ^{3}H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, un compuesto marcado o de ^{18}F puede ser en particular deseable para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de esta invención se pueden preparar en términos generales llevando a cabo los procedimientos que se dan a conocer en los esquemas o en los ejemplos y en las preparaciones que se describen más adelante, mediante la utilización de un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible para sustituir a un reactivo no isotópicamente marcado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^{2}H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida 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), (II) o (III). La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término “factor de enriquecimiento isotópico”, como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de cuando menos 3.500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de cuando menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), de cuando menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), de cuando menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), de cuando menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), de cuando menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), de cuando menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), de cuando menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), de cuando menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o de cuando menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I), (II) o (III) se pueden preparar en términos generales mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes, utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

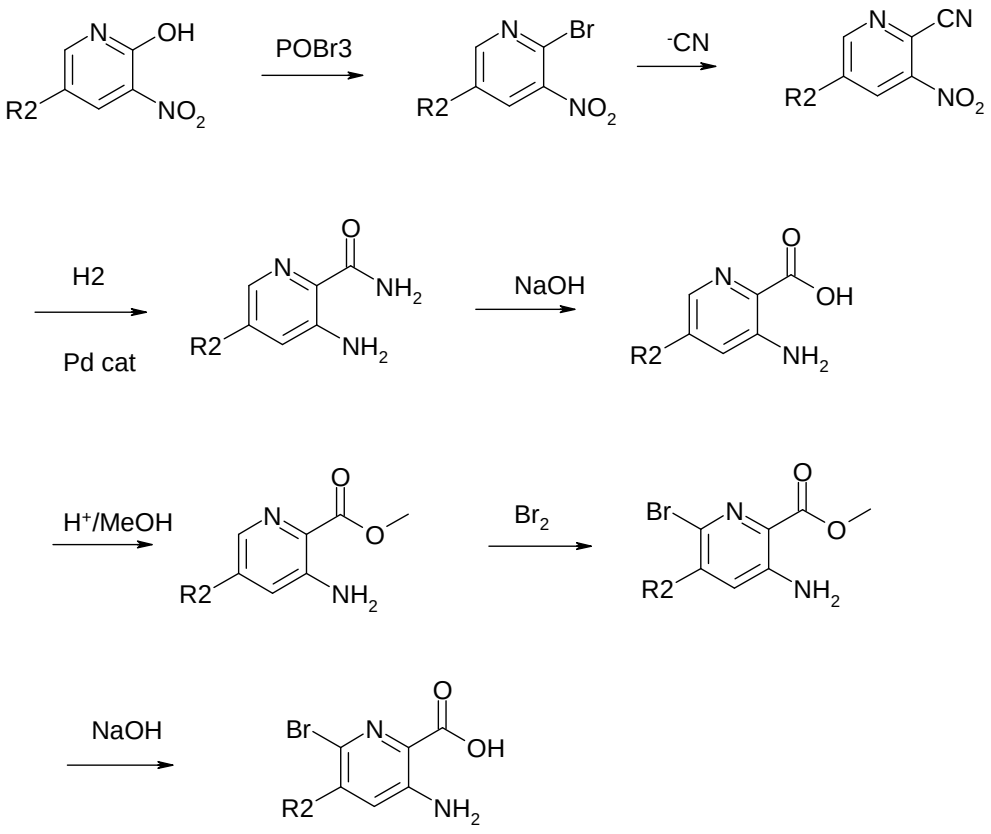
Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Síntesis

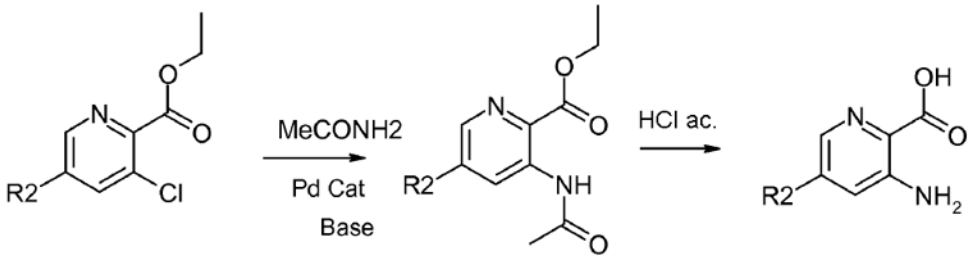
En términos generales, los compuestos de acuerdo con la fórmula I, II o III se pueden sintetizar mediante las rutas descritas en los esquemas 1, 2 y 3 y en los ejemplos.

Cuando A es CH la fracción de piridinilo se puede sintetizar de acuerdo con el esquema general 1 mostrado en seguida.

Esquema 1

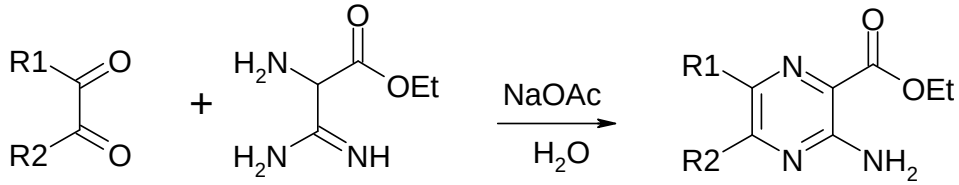


o

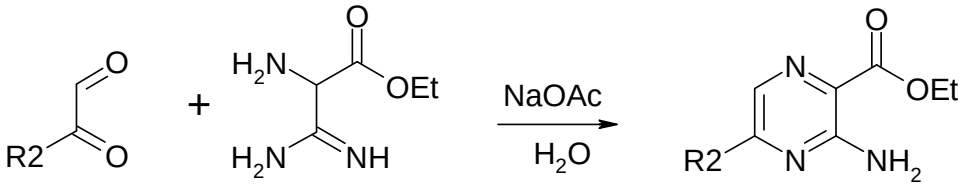


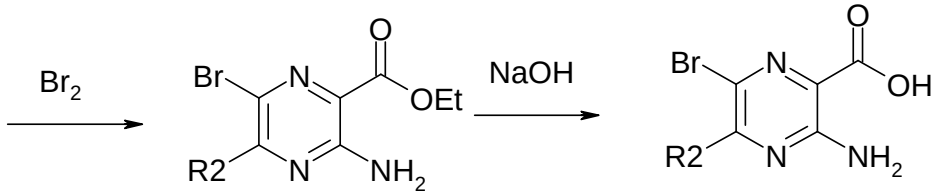
Cuando A es nitrógeno, la fracción de pirazina se puede sintetizar de acuerdo con el esquema general 2 mostrado en seguida.

Esquema 2



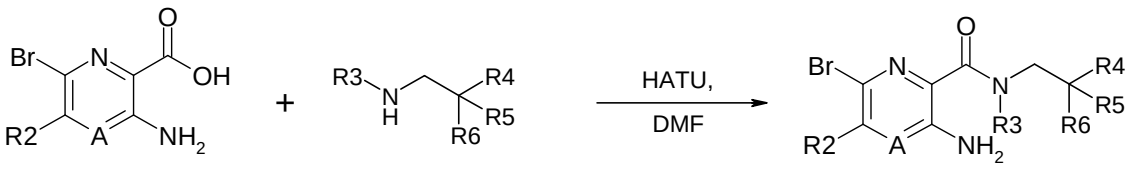
o





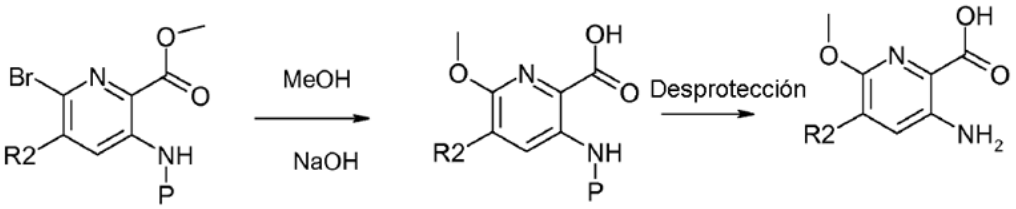
El lado derecho de la fracción típicamente se agrega por medio de una reacción de formación de amida como se muestra en seguida en el esquema general 3.

Esquema 3

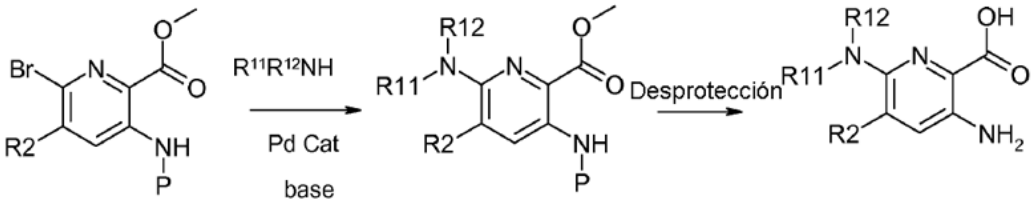


El HATU (hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio/metanaminio) es un agente de acoplamiento de péptidos. Un experto entendería que posiblemente otros agentes de acoplamiento podrían funcionar. El grupo halógeno en los esquemas anteriores puede ser reemplazado por otros grupos mediante la selección del nucleófilo y el catalizador apropiados. Se puede requerir la protección del grupo NH_2 de arilo, y está representado por P. Los siguientes esquemas 4 a 7 son algunos ejemplos representativos.

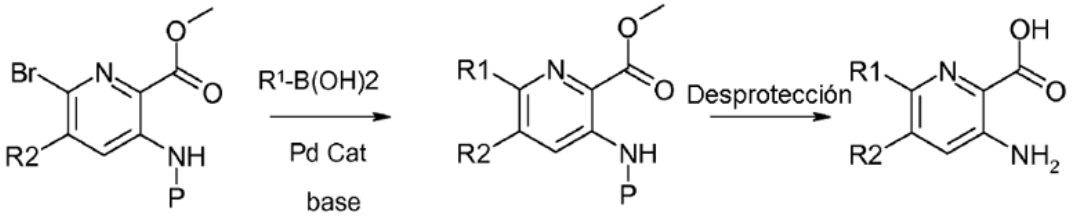
Esquema 4



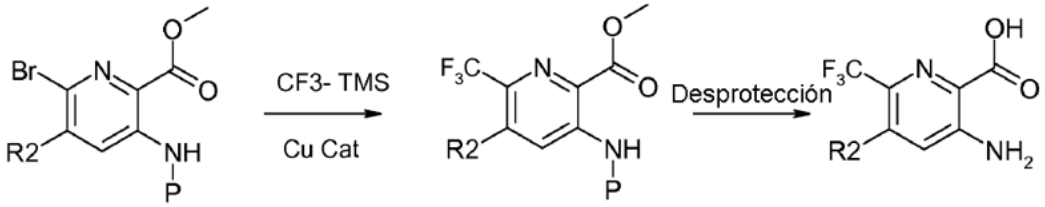
Esquema 5



Esquema 6



Esquema 7



La persona experta apreciará que las rutas sintéticas generales detalladas anteriormente muestran las reacciones comunes para transformar los materiales de partida como se requiera. No se proporcionan las condiciones de reacción específicas, pero éstas son bien conocidas por los expertos en este campo, y las condiciones apropiadas se consideran dentro del conocimiento general común de la persona experta.

Los materiales de partida son ya sea compuestos comercialmente disponibles, o bien son los compuestos conocidos y se pueden preparar a partir de los procedimientos descritos en la técnica de la química orgánica.

Los compuestos de la fórmula (I), (II), o (III), en forma libre, se pueden convertir en la forma de sal, y *viceversa*, de una manera convencional entendida por los expertos en la materia. Los compuestos en forma libre o de sal se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos que contienen un solvente utilizado para la cristalización. Los compuestos de la fórmula (I), (II), o (III), se pueden recuperar a partir de las mezclas de reacción, y se purifican de una manera convencional. Se pueden obtener isómeros, tales como estereoisómeros, de una manera convencional, por ejemplo, mediante cristalización fraccionaria o síntesis asimétrica a partir de los materiales de partida correspondientemente sustituidos asimétricamente, por ejemplo, ópticamente activos.

Los compuestos de la fórmula (I), (II), o (III), se pueden preparar, por ejemplo, empleando las reacciones y técnicas descritas más adelante y en los ejemplos. Las reacciones se pueden llevar a cabo en un solvente apropiado para los

reactivos y materiales empleados, y adecuados para las transformaciones que se estén efectuando. Será entendido por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente sobre la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto algunas veces requerirá de un juicio para modificar el orden de los pasos sintéticos o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro, con el objeto de obtener un compuesto deseado de la invención.

Los diferentes sustituyentes sobre los productos intermedios sintéticos y los productos finales mostrados en los siguientes esquemas de reacción, pueden estar presentes en sus formas completamente elaboradas, con grupos protectores adecuados en donde se requieran, como será entendido por un experto en este campo, o en formas precursoras que posteriormente se puedan elaborar para dar sus formas finales mediante métodos familiares para un experto en la materia. También se pueden agregar sustituyentes en diferentes etapas a través de toda la secuencia sintética o después de completar la secuencia sintética. En muchos casos, se pueden emplear manipulaciones de grupos funcionales comúnmente empleadas para transformar un producto intermedio en otro producto intermedio, o un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), en otro compuesto de la fórmula (I), (II), o (III). Los ejemplos de estas manipulaciones son la conversión de un éster o de una cetona en un alcohol; la conversión de un éster en una cetona; interconversiones de ésteres, ácidos y amidas; alquilación, acilación y sulfonilación de alcoholes y aminas; y muchas otras. También se pueden agregar sustituyentes empleando reacciones comunes, tales como alquilación, acilación, halogenación u oxidación. Estas manipulaciones son bien conocidas en este campo, y muchos trabajos de referencia resumen los procedimientos y métodos para estas manipulaciones. Algunos trabajos de referencia que dan ejemplos y referencias a la literatura primaria de la síntesis orgánica para muchas manipulaciones de grupos funcionales, así como otras transformaciones comúnmente empleadas en la técnica de la síntesis orgánica son *March's Organic Chemistry*, 5a. Edición, Wiley y Chichester, Editores (2001); *Comprehensive Organic Transformations*, Larock, Editor, VCH (1989); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Katritzky y colaboradores, (editores de series), Pergamon (1995); y *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost y Fleming (editores de series), Pergamon (1991). También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo, es la elección juiciosa del grupo protector utilizado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Se pueden seleccionar múltiples grupos protectores dentro de la misma molécula, de tal manera que cada uno de estos grupos protectores pueda ser retirado sin la retirada de otros grupos protectores en la misma molécula, o que se puedan retirar varios grupos protectores empleando el mismo paso de reacción, dependiendo del resultado deseado. Un informe con autoridad que describe muchas alternativas para el profesional capacitado es Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley and Sons (1999).

Actividad farmacológica

Teniendo consideración de su modulación de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), los compuestos de la fórmula (I), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, denominados posteriormente en la presente de una manera alternativa "agentes de la invención", son útiles en el tratamiento de las condiciones que respondan a la modulación de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), en particular las condiciones que se beneficien de la hidratación de las mucosas, tales como fibrosis quística.

Las enfermedades mediadas por la modulación de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) incluyen las enfermedades asociadas con la regulación de los volúmenes de fluido a través de las membranas epiteliales. Por ejemplo, el volumen del líquido superficial de las vías respiratorias es un regulador clave de la limpieza mucociliar y del mantenimiento de la salud pulmonar. La modulación de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) promoverá la acumulación de fluido sobre el lado mucoso del epitelio de las vías respiratorias, promoviendo de esta manera la eliminación del moco, y previniendo la acumulación de moco y esputo en los tejidos respiratorios (incluyendo las vías respiratorias pulmonares). Estas enfermedades incluyen las enfermedades respiratorias, tales como fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, infecciones del tracto respiratorio (agudas y crónicas; virales y bacterianas), y carcinoma pulmonar. Las enfermedades mediadas por la modulación de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) también incluyen enfermedades diferentes de las enfermedades respiratorias que están asociadas con una regulación de fluido anormal a través de un epitelio, tal vez involucrando una fisiología anormal de los líquidos superficiales protectores sobre su superficie, por ejemplo, síndrome de Sjögren, xerostomía (boca seca) o queratoconjuntivitis sire (ojo seco). Adicionalmente, se podría utilizar la modulación de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) en el riñón para promover la diuresis e inducir de esta manera un efecto hipotensivo.

El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

El asma incluye asma intrínseco (no alérgico) y asma extrínseco (alérgico), asma leve, asma moderado, asma severo, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional, y asma inducido tras infección bacteriana. También se debe entender que el tratamiento de asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo, de menos de 4

ó 5 años de edad, que exhiban síntomas de jadeo y sean diagnosticados o diagnosticables como “bebés jadeantes”, una categoría de paciente establecida de importante preocupación médica y ahora identificada con frecuencia como asmáticos incipientes o en fase temprana. (Para mayor conveniencia, esta condición asmática particular se denomina “síndrome de bebé jadeante”).

La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma será evidenciada por una frecuencia o severidad reducida del ataque sintomático, por ejemplo, del ataque asmático agudo o broncoconstrictor, mejoras en la función pulmonar, o mejor híper-reactividad de las vías respiratorias. Además puede ser evidenciada por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática, es decir, terapia para, o pretendida para, restringir o abortar el ataque sintomático cuando se presente, por ejemplo, anti-inflamatoria (por ejemplo, corticosteroide) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en asma puede ser evidente, en particular, en los sujetos propensos al “ahogamiento matutino”. El “ahogamiento matutino” es un síndrome asmático reconocido, común para un porcentaje sustancial de asmáticos, y caracterizado por ataque de asma, por ejemplo, entre las horas de aproximadamente las 4 a las 6 am, es decir, en un tiempo normalmente distante sustancialmente de cualquier terapia sintomática de asma previamente administrada.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluye bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de híper-reactividad de las vías respiratorias a consecuencia de otra terapia con fármacos, en particular, otra terapia con fármacos inhalados. La invención también es aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, cruposa, crónica, o ftinoide.

La enfermedad de ojo seco se caracteriza por una disminución en la producción lagrimal acuosa y por perfiles anormales de lípidos, proteínas y mucinas de la película lagrimal. Existen muchas causas para el ojo seco, algunas de las cuales incluyen la edad, cirugía por láser del ojo, artritis, medicamentos, quemaduras químicas/térmicas, alergias, y enfermedades, tales como fibrosis quística y síndrome de Sjögren. La secreción creciente de aniones por medio del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) mejoraría el transporte de fluidos desde las células endoteliales de la córnea y desde las glándulas secretoras que rodean al ojo para aumentar la hidratación de la córnea. Esto ayudaría a aliviar los síntomas asociados con la enfermedad de ojo seco.

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune en donde el sistema inmunológico ataca a las glándulas productoras de humedad a través de todo el cuerpo, incluyendo ojos, boca, piel, tejido respiratorio, hígado, vagina, e intestino. Los síntomas incluyen ojo seco, boca seca, y vagina seca, así como enfermedad pulmonar. La enfermedad también está asociada con artritis reumatoide, lupus sistémico, esclerosis sistémica, y polimiositis/dermatomiositis. Se cree que el tráfico defectuoso de proteína provoca la enfermedad, para cuyo tratamiento las opciones son limitadas. Los moduladores de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) pueden hidratar los diferentes órganos afectados por la enfermedad, y pueden ayudar a aliviar los síntomas asociados.

La idoneidad de los moduladores de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) como el tratamiento de una enfermedad que se beneficie de la hidratación de las mucosas, se puede probar mediante la determinación del movimiento de los iones de cloruro en un ensayo basado en células adecuado. Por ejemplo, se pueden utilizar células individuales o epitelios confluentes, que expresen endógenamente, o que se diseñen para sobre-expresar el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), con el fin de evaluar la función del canal, empleando técnicas electrofisiológicas o estudios de flujo de iones. Véanse los métodos descritos en: Hirsh y colaboradores, *J Pharm Exp Ther* (2004); Moody y colaboradores, *Am J Physiol Cell Physiol* (2005).

Los moduladores de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), incluyendo los compuestos de la fórmula (I), también son útiles como co-agentes terapéuticos para utilizarse en combinación con otras sustancias de fármaco, tales como sustancias de fármaco anti-inflamatorias, broncodilatadoras, anti-histamínicas, o anti-tusivas, en particular en el tratamiento de fibrosis quística o enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, tales como aquéllas mencionadas anteriormente en la presente, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos, o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de estos fármacos.

Los compuestos de la fórmula (I), (II) o (III) se pueden mezclar con la otra sustancia de fármaco en una composición farmacéutica fija, o se pueden administrar por separado, antes, de una manera simultánea con, o después de, la otra sustancia de fármaco.

De conformidad con lo anterior, la invención incluye, como un aspecto adicional, una combinación de un modulador de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) con agentes osmóticos (solución salina hipertónica, dextrano, manitol, xilitol), bloqueadores de ENaC, una sustancia de fármaco anti-inflamatoria, broncodilatadora, anti-histamínica, anti-tusiva, antibiótica y/o de ADNasa, en donde el modulador de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) y la sustancia de fármaco adicional pueden estar en la misma o diferente composición farmacéutica.

Los antibióticos adecuados incluyen antibióticos macrólidos, por ejemplo, tobramicina (TOBI^{MR}).

Las sustancias de fármaco de ADNasa adecuadas incluyen dornasa-alfa (Pulmozyme^{MR}), una solución altamente purificada de desoxirribonucleasa humana recombinante I (rhADNasa), la cual disocia selectivamente el ADN. La Dornasa-alfa se utiliza para tratar fibrosis quística.

Otras combinaciones útiles de los moduladores de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) con fármacos anti-inflamatorios son aquéllas con antagonistas de los receptores de quimiocina, por ejemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, en particular los antagonistas de CCR-5, tales como los antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D; los antagonistas de Takeda, tales como cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metil-fenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]-carbonil]-amino]-fenil]-metil]-tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-aminio (TAK-770); y los antagonistas de CCR-5 descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número USP 6.166.037 (en particular en las reivindicaciones 18 y 19), y en las Publicaciones Internacionales Números WO 00/66558 (en particular en la reivindicación 8), WO 00/66559 (en particular en la reivindicación 9), WO 04/018425 y WO 04/026873.

Los fármacos anti-inflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular, glucocorticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona, o los esteroides descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (en especial aquéllos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas de receptores de glucocorticoides no esteroideos, tales como aquéllos descritos en las Patentes Números DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 y WO 04/26248; antagonistas de LTD4, tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4, tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y los que se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO 04/037805; antagonistas del receptor de adenosina A2B, tales como aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 02/42298; y agonistas del adreno-receptor beta-2, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, y en especial, formoterol, carmoterol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula (I) de la Publicación Internacional Número WO 0075114, cuyo documento se incorpora a la presente como referencia, de preferencia los compuestos de los ejemplos del mismo, en especial indacaterol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula (I) de la Publicación Internacional Número WO 04/16601, y también los compuestos de las Patentes Números EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, USP 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/108765 y WO 04/108676.

Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen a los agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato, pero también aquéllos descritos en las Patentes Números EP 424021, USP 3.714.357, USP 5.171.744, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 y WO 04/05285.

Los fármacos anti-inflamatorios y broncodilatadores dobles adecuados incluyen los agonistas del adreno-receptor beta-2 / antagonistas muscarínicos dobles, tales como aquéllos que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número USP 2004/0167167, y en las Publicaciones Internacionales Números WO 04/74246 y WO 04/74812.

Las sustancias de fármaco anti-histamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina, así como aquéllas que se dan a conocer en la Patente Japonesa Número JP 2004107299, y en las Publicaciones Internacionales Números WO 03/099807 y WO 04/026841.

De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona, como un aspecto adicional, un método para el

tratamiento de una condición que responda a la modulación de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), por ejemplo, las enfermedades asociadas con la regulación de los volúmenes de fluido a través de las membranas epiteliales, en particular una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, el cual comprende administrar a un sujeto, en particular a un sujeto humano, que lo necesite, un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para utilizarse en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una condición que responda a la modulación de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), en particular una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, por ejemplo, la fibrosis quística y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Los agentes de la invención se pueden administrar por cualquier vía apropiada, por ejemplo, oralmente, por ejemplo, en la forma de una tableta o cápsula; parenteralmente, por ejemplo, intravenosamente; mediante inhalación, por ejemplo, en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias; intranasalmente, por ejemplo, en el tratamiento de rinitis alérgica; tópicamente a la piel; o rectalmente. En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (I), en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. La composición puede contener un co-agente terapéutico, tal como un fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador, anti-histamínico, o anti-tusivo como se describe anteriormente en la presente. Estas composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el campo galénico. Por consiguiente, las formas de dosificación oral pueden incluir tabletas y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles, o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo, parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender formulaciones en aerosol u otras formulaciones atomizables, o formulaciones en polvo seco.

Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, de preferencia contiene, por ejemplo, un propelente de hidro-fluoro-alcano (HFA), tal como HFA134a o HFA227 o una mezcla de los mismos, y puede contener uno o más co-solventes conocidos en la técnica, tales como etanol (hasta el 20% en peso), y/o uno o más tensioactivos, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, y/o uno o más agentes de volumen, tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación en polvo seco, de preferencia contiene, por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), con un diámetro de partículas de hasta 10 micras, opcionalmente, junto con un diluyente o vehículo, tal como lactosa, de la distribución de tamaños de partículas deseada, y un compuesto que ayude a proteger contra el deterioro del rendimiento del producto debido a la humedad, por ejemplo, estearato de magnesio. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, de preferencia contiene, por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), ya sea disuelto o suspendido en un vehículo que contenga agua, un co-solvente, tal como etanol o propilenglicol, y un estabilizante, el cual puede ser un tensioactivo.

Otros aspectos de la invención incluyen:

(a) un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), en una forma inhalable, por ejemplo, en una composición en aerosol u otra atomizable, o en un particulado inhalable, por ejemplo, en una forma micronizada;

(b) un medicamento inhalable que comprende un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), en una forma inhalable;

(c) un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), en una forma inhalable en asociación con un dispositivo para inhalación; y

(d) un dispositivo para inhalación que contiene un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), en una forma inhalable.

Las dosificaciones de los compuestos de la fórmula (I), (II), o (III), empleadas en la práctica de la presente invención, por supuesto, variarán dependiendo, por ejemplo, de la condición particular que se vaya a tratar, del efecto deseado, y del modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para la administración mediante inhalación son del orden de 0,005 a 10 mg, mientras que para administración oral, las dosis diarias adecuadas son del orden de 0,05 a 100 mg.

Uso farmacéutico y ensayo

Los compuestos de la fórmula (I), (II) o (III), y sus sales farmacéuticamente aceptables, denominados posteriormente en la presente de una manera alternativa “agentes de la invención”, son útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos son moduladores de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) adecuados, y se pueden probar en los siguientes ensayos.

Ensayo de potencial de membrana

La actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) se puede cuantificar mediante la medición del potencial transmembrana. Los medios para medir el potencial transmembrana en un sistema biológico pueden emplear varios métodos, incluyendo ensayos de potencial de membrana electrofisiológicos y basados en la fluorescencia óptica.

El ensayo de potencial de membrana óptica utiliza un tinte potenciométrico negativamente cargado, tal como el tinte de potencial de membrana de FLIPR (FMP) (véase Baxter DF, Kirk M, Garcia AF, Raimondi A, Holmqvist MH, Flint KK, Bojanic D, Distefano PS, Curtis R, Xie Y. 'A novel membrane potential-sensitive fluorescent dye improves cell-based assays for ion channels'. J Biomol Screen. Febrero de 2002; 7(1): 79-85), el cual, cuando es extracelular, se enlaza a un agente de extinción. Después de la despolarización celular, el tinte negativamente cargado se re-distribuye hacia el compartimiento intracelular, separándose del agente extinción que no atraviesa la membrana, proporcionando un aumento en la fluorescencia. Este cambio en la fluorescencia es proporcional al cambio en el potencial transmembrana que puede resultar de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR). Los cambios en la fluorescencia se pueden monitorear en tiempo real mediante un detector de fluorescencia apropiadamente equipado, tal como el FLIPR (lector de placas de formación de imágenes fluorométricas) en placas de microtitulación de 96 ó 384 pozos.

Cultivo celular:

Se utilizaron células de ovario de hámster chino (CHO) que expresaban establemente el canal de ΔF508-CFTR para los experimentos del potencial de membrana. Las células se mantuvieron a 37°C en CO_2 al 5% v/v, con el 100% de humedad, en medio de Eagle modificado (MEM) complementado con suero fetal de becerro al 8% v/v, 100 μg/ml de metotrexato, y 100 U/ml de penicilina/estreptomicina. Las células se cultivaron en matraces de cultivo de tejido de 225 cm^2. Para los ensayos de potencial de membrana, las células se sembraron en placas de 96 pozos a 40.000 células por pozo, se les permitió adherirse, y entonces se mantuvieron a 26°C durante 48 horas con el objeto de facilitar la inserción del canal.

Ensayo de potenciador:

El ensayo de rastreo de potencial de membrana utilizó una solución extracelular con bajo contenido en ion de cloruro (aproximadamente 5 mM) combinado con un protocolo de doble adición. La primera adición fue del tampón con o sin el compuesto de prueba, seguida, 5 minutos después, por una adición de forskolina (de 1 a 20 μM) - este protocolo favorece el máximo eflujo de cloruro en respuesta la activación del ΔF508-CFTR. El eflujo de ion de cloruro mediado por ΔF508-CFTR conduce a una despolarización de la membrana, la cual se monitorea ópticamente mediante el tinte FMP.

Soluciones:

Extracelular de bajo contenido en cloruro (mM): gluconato de sodio 120, $CaCl_2$ 1,2, KH_2PO_4 3,3, K_2HPO_4 0,8, $MgCl_2$ 1,2, D-glucosa 10,0, HEPES 20,0, pH de 7,4 con NaOH.

Tinte FMP: hecho de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes en la solución extracelular de bajo contenido en cloruro detallada anteriormente, a una concentración final 10x, y almacenado como alícuotas de 1 ml a -20°C.

Ensayo IonWorks Quattro:

La actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) también se puede cuantificar electro-fisiológicamente utilizando la configuración de célula entera de la técnica de fijación de voltaje (Hamill y colaboradores, Pflugers Archive 1981). Este ensayo mide directamente las corrientes asociadas con el flujo de cloruro a través de los canales reguladores de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), mientras que mantiene o ajusta el voltaje transmembrana. Este ensayo puede utilizar ya sea micropipetas de vidrio individuales, o bien disposiciones planas paralelas para medir la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) a partir de los sistemas celulares nativos o recombinantes. Las corrientes medidas utilizando disposiciones planas paralelas se pueden cuantificar utilizando un instrumento apropiadamente equipado, tal como el IonWorks Quattro (Molecular Devices) o el Qpatch (Sophion). El sistema Quattro puede medir las corrientes del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) ya sea a partir de una sola célula por pozo de registro (configuración HT), o de una manera alternativa, a partir de una población de 64 células por pozo (Population Patch Clamp [fijación de voltaje de población] PPC) (Finkel A, Wittel A, Yang N, Handran S, Hughes J, Costantin J. 'Population patch clamp improves data consistency and success rates in the measurement of ionic currents'. J Biomol Screen. Agosto de 2006; 11(5): 488-96).

Cultivo celular:

Se utilizaron células de ovario de hámster chino (CHO) que expresaban establemente el canal de ΔF508-CFTR para

los experimentos con IonWorks Quattro. Las células se mantuvieron a 37°C en CO_2 al 5% v/v, con el 100% de humedad, en D-MEM complementado con suero fetal de becerro (FCS) al 10% (v/v), 100 U/ml de penicilina/estreptomicina, NEAA al 1% (v/v), 1 mg/ml de zeocina, y 500 µg/ml de higromicina B. Para los experimentos, las células se cultivaron en matraces de cultivo de tejido de 225 cm^2 hasta casi la confluencia, y entonces se cultivaron a 26°C durante 48 a 72 horas con el objeto de facilitar la inserción del canal. Las células se retiraron del matraz, y se volvieron a suspender ya sea en la solución de registro extracelular para su experimentación inmediata, o de una manera alternativa, en el medio de crecimiento complementado con sulfóxido de dimetilo al 10% v/v, y se congelaron hasta -80°C como alícuotas de 1 a 2 ml para utilizarse en una fecha posterior.

Ensayo de potenciador:

Las células, en una densidad de 1,5 a 3 millones por ml, se colocaron en el sistema Quattro, se agregaron a la disposición de parche plano, y se dejaron establecer los sellos durante 5 a 10 min. Después de evaluar las resistencias de los sellos (comúnmente >50 MΩ), se obtuvo el acceso a la célula entera mediante una perforación con 100 µg/ml de anfotericina B. Las corrientes de la línea base se midieron mediante una exploración previa del compuesto obtenida mediante la aplicación de una rampa de voltaje desde -100 hasta +100 mV. Esto fue seguido por la adición ya sea del tampón o bien del compuesto de prueba diluido en la solución extracelular complementada con forskolina 20 µM, a cada uno de los 384 pozos de la disposición de parche plano. Después del paso de incubación (de 5 a 20 minutos), se midieron nuevamente las corrientes posteriores al compuesto, mediante la aplicación de una rampa de voltaje desde -100 hasta +100 mV. La diferencia en las corrientes entre las exploraciones antes y después del compuesto, definió la eficacia de la potenciación del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR).

Soluciones:

Solución extracelular (ECS) : NaCl 145 mM, CsCl 4 mM, D-glucosa 5 mM, TES 10 mM, $CaCl_2$ 1 mM, $MgCl_2$ 1 mM, pH de 7,4, NaOH.

Tampón intracelular (ICS): ácido L-aspártico 113 mM, CsOH 113 mM, CsCl 27 mM, NaCl 1 mM, $MgCl_2$ 1 mM, EGTA 1 mM, TES 10 mM. pH de 7,2, con CsOH. Se esterilizó en filtro antes de usarse.

Ensayo de transporte de iones:

Otro método para medir la función del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) es la medición de la corriente de corto circuito de la cámara de Ussing. Las células epiteliales diseñadas o nativas se cultivan hasta obtener una monocapa confluente sobre un filtro semi-permeable, y se intercalan entre dos bloques de Perspex. El flujo de los iones de cloruro por medio del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) desde un lado del epitelio hasta el otro, se puede cuantificar mediante la medición del flujo de corriente, mientras que se mantiene el potencial transepitelial en 0 mV. Esto se logra utilizando electrodos basados en agar rellenos de KCl tanto para sujetar la monocapa celular como para medir el flujo de las corrientes.

Cultivo celular:

Las células FRT que expresaban establemente ΔF508-CFTR se cultivaron sobre plástico en el medio F-12 modificado por Coon complementado con $NaHCO_3$ 32 mM, suero bovino fetal al 10% v/v, L-glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina, y 30 µg/ml de higromicina B como el medio de crecimiento. Para los experimentos de la cámara de Ussing, las células se cultivaron como epitelios polarizados sobre los insertos de soporte permeables Snapwell (500.000 células/inserto en el medio de crecimiento), y se cultivaron durante 7 a 9 días. Los insertos se alimentaron con el medio de crecimiento F-12 modificado por Coon fresco cada 48 horas, y 24 horas antes del experimento en la cámara de Ussing. Para aumentar la expresión de proteína de ΔF508-CFTR en la superficie celular, las placas se incubaron a 27°C durante 48 horas antes de llevar a cabo un experimento de la cámara de Ussing.

Ensayo de potenciador:

Se utilizaron células epiteliales de tiroides de rata de Fischer (FRT), que expresaban establemente el ΔF508-CFTR humano, como cultivos de monocapa sobre soportes permeables. La corriente de Cl^- se midió utilizando la técnica de corriente de corto circuito, bajo un gradiente de Cl^- basolateral a apical impuesto en las cámaras de Ussing. Para medir las corrientes de Cl^- estables, las células epiteliales de tiroides de rata de Fischer (FRT) se cultivaron durante 48 horas a 27°C para facilitar la inserción del ΔF508-CFTR en la membrana plasmática. Los estudios de la cámara de Ussing se condujeron de la misma manera a 27°C. Bajo estas condiciones, se pudieron cuantificar los efectos de las adiciones acumulativas de los compuestos de prueba sobre las corrientes de ΔF508-CFTR, con los criterios de valoración tanto de potencia como de eficacia. Los compuestos se agregaron a los lados tanto apical como

basolateral después de la adición de forskolina 10 µM. La eficacia de los compuestos se comparó con la de un potenciador conocido, tal como gensiteína.

Soluciones:

Solución de Ringer basolateral (mM): NaCl 126, $NaHCO_3$ 24, KH_2PO_4 0,38, K_2HPO_4 2,13, $MgSO_4$ 1, $CaCl_2$ 1, y glucosa 10.

Solución de Ringer apical (mM): gluconato de sodio 140, $MgSO_4$ 1, $CaCl_2$ 2, HCl 1, glucosa 10, y $NaHCO_3$ 24.

Los compuestos también se pueden probar para determinar su capacidad para estimular la inserción del ΔF508-CFTR hacia dentro de la membrana celular utilizando los ensayos anteriores. Para estos ensayos, los protocolos fueron idénticos excepto porque las células no se cultivaron a una baja temperatura (26°C o 27°C), sino que en su lugar se incubaron con los compuestos de prueba durante 12 a 24 horas antes del ensayo.

Los compuestos de los ejemplos que se encuentran más adelante en la presente, en términos generales, tienen valores EC_{50} en las mediciones de datos descritas anteriormente por debajo de 10 µM. La tabla 1 proporciona una lista de compuestos representativos con su valor EC_{50}.

Tabla 1

Ejemplo n.º	EC_{50} µM	Ejemplo n.º	EC_{50}
2	0,015	9	0,090
3	0,055	10	0,112
4	0,076	11	0,037
5	0,05	12	0,035
6	0,426	14	0,115
7	0,040	15	0,051
8	0,060	16	0,008
		17	0,010

Los compuestos indicados en seguida están dentro del alcance de la reivindicación más amplia, y los valores EC_{50} del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) en las mediciones de datos descritas anteriormente estuvieron por encima de 5 µM:

3-amino-6-bromo-N-(imidazo-[1,2-a]-piridin-2-il-metil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

3-amino-6-bromo-N-((1-metil-1H-imidazol-4-il)-metil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

ácido 2-(3-amino-6-bromo-5-(trifluoro-metil)-picolinamido)-acético;

3-amino-6-bromo-N-((1-metil-1H-pirazol-3-il)-metil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

3-amino-N-(2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil)-6-(1-metil-1H-indol-6-il)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-6-bromo-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il)-metil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

6-((3H-[1,2,3]-triazolo-[4,5-b]-piridin-3-il)-oxi)-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-6-(6-(3-(dimetil-amino)-propoxi)-piridin-3-il)-N-(2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

(R)-3-amino-6-bromo-N-((4-metil-piperazin-2-il)-metil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

3-amino-6-bromo-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

3-amino-6-(3-(N,N-dimetil-sulfamoil)-fenil)-N-(2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-6-bromo-N-isobutil-N-metil-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

3-amino-6-bromo-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il)-metil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

6-bromo-3-(metil-amino)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

(3-amino-6-bromo-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;

3-amino-6-bromo-N-(2-(piridin-4-il)-etil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

3-amino-N-(2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil)-6-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-6-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-N-(2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-6-bromo-N-(2-(piridin-3-il)-etil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

3-amino-6-(3,4-dimetil-fenil)-N-(2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-N-bencil-6-bromo-N-metil-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

3-amino-6-hidroxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-6-hidroxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

(3-amino-6-bromo-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-il)-(4-metil-3-fenil-piperazin-1-il)-metanona;

(S)-3-amino-6-bromo-N-((1-etil-pirrolidin-2-il)-metil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida; y

3-amino-6-bromo-N-(imidazo-[1,5-a]-piridin-1-il-metil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Condiciones generales:

Los espectros de masas se ejecutaron en sistemas de LC-MS utilizando ionización por electropulverización. Éstos fueron cualquiera de combinaciones de Agilent 1100 HPLC/Espectrómetro de masas Micromass Platform o Waters Acquity UPLC con Espectrómetro de Masas SQD. $[M+H]^+$ se refieren a los pesos moleculares mono-isotópicos.

Los espectros de RMN se ejecutaron en espectrómetros Bruker AVANCE 400 NMR de acceso abierto utilizando ICON-RMN. Los espectros se midieron a 298K y se referenciaron utilizando el pico del solvente.

Las rotaciones ópticas se midieron a 589 nm y a 546 nm utilizando un polarímetro de actividad óptica AA-1000 a 21°C.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, de preferencia entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= de 20 a 133 mbar). La estructura de los productos finales, productos intermedios y materiales de partida, se confirma mediante los métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, y RMN. Las abreviaturas empleadas son las convencionales en la materia. Si no se definen, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

Abreviaturas:

Ap aparente

ATP 5'-trifosfato de adenosina

BINAP 2,2'-bis-(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo racémico

BOC terbutil-carboxilo

a ancho

d doblete

dd doblete de dobletes

DCM dicloro-metano

DIEA dietil-isopropil-amina

DIPEA di-isopropil-etil-amina

DMF N,N-dimetil-formamida

DMSO sulfóxido de dimetilo

DTT ditioeritritol

ESI ionización por electropulverización

EtOAc acetato de etilo

eq. equivalente

h hora(s)

HATU hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio

HPLC cromatografía de líquidos a alta presión

IR espectroscopía infrarroja

LCMS cromatografía de líquidos y espectrometría de masas

MeOH metanol

MS espectrometría de masas

MW microondas

m multiplete

min minutos

ml mililitro(s)

m/z proporción de la masa a la carga

RMN resonancia magnética nuclear

ppm partes por millón

PS soportado por polímero

rac racémico

RT temperatura ambiente

Rt tiempo de retención

s singlete

SCX-2 intercambio de catión fuerte (por ejemplo, columnas Isolute® SCX-2 de Biotage)

t triplete

TEA trietil-amina

TFA ácido trifluoro-acético

THF tetrahidrofurano

Haciendo referencia a los siguientes Ejemplos, los compuestos de las realizaciones preferidas se sintetizaron empleando los métodos descritos en la presente, u otros métodos que son conocidos en la materia.

Los diferentes materiales de partida, productos intermedios, y los compuestos de las realizaciones preferidas, se pueden aislar y purificar, donde sea apropiado, utilizando técnicas convencionales, tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación, y cromatografía. A menos que se informe de otra manera, todos los materiales de partida se obtienen con los proveedores comerciales, y se utilizan sin purificación adicional. Las sales se pueden preparar a partir de los compuestos mediante los procedimientos de formación de sales conocidos.

Se debe entender que los compuestos orgánicos de acuerdo con las realizaciones preferidas pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo. Debido a que las estructuras químicas dentro de esta memoria descriptiva solamente pueden representar una de las posibles formas tautoméricas, se debe entender que las realizaciones preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura trazada.

Si no se indica de otra manera, las condiciones de la HPLC analítica son como sigue:

Método 10minLC_v001

Columna: Waters BEH C18, 100 x 2,1 mm, 1,7 µm.

Temperatura de la columna: 50°C

Eluyentes: A: H_2O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo TFA al 0,1%.

Velocidad de flujo: 0,7 ml/min

Gradiente: 0,25 min con el 5% de B; del 5% al 95% de B en 7,75 min, 1,00 min con el 95% de B.

Método 10minLC_v002

Columna: Waters BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm.

Temperatura de la columna: 50°C

Eluyentes: A: H_2O, B: metanol, ambos conteniendo TFA al 0,1%.

Velocidad de flujo: 0,8 ml/min

Gradiente: 0,20 min con el 5% de B; del 5% al 95% de B en 7,80 min, 1,00 min con el 95% de B.

Método 10minLC_v003

Columna: Waters BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm.

Temperatura de la columna: 50°C

Eluyentes: A: H_2O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo TFA al 0,1%.

Velocidad de flujo: 0,8 ml/min

Gradiente: 0,20 min con el 5% de B; del 5% al 95% de B en 7,80 min, 1,00 min con el 95% de B.

Método 2minLC_v001

Columna: Waters BEH C18, 100 x 2,1 mm, 1,7 µm.

Temperatura de la columna: 50°C

Eluyentes: A: H_2O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo TFA al 0,1%.

Velocidad de flujo: 0,7 ml/min

Gradiente: 0,25 min con el 5% de B; del 5% al 95% de B en 1,00 min, 0,25 min con el 95% de B.

Método 2minLC_v002

Columna: Waters BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm.

Temperatura de la columna: 50°C

Eluyentes: A: H_2O, B: metanol, ambos conteniendo TFA al 0,1%.

Velocidad de flujo: 0,8 ml/min

Gradiente: 0,20 min con el 5% de B; del 5% al 95% de B en 1,30 min, 0,25 min con el 95% de B.

Método 2minLC_v003

Columna: Waters BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm.

Temperatura de la columna: 50°C

Eluyentes: A: H_2O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo TFA al 0,1%.

Velocidad de flujo: 0,8 ml/min

Gradiente: 0,20 min con el 5% de B; del 5% al 95% de B en 1,30 min, 0,25 min con el 95% de B.

Método 10minC18

Columna: Gemini C18, 100 x 3 mm, 3 micras .

Temperatura de la columna: 50°C

Eluyentes: A: H_2O, B: Metanol, ácido fórmico al 0,1%.

Velocidad de flujo: 1 ml/min

Gradiente: 0,00 min con el 0% de B, 10,00 min con el 95% de B.

Método AD25IPA_DEA

Fase móvil: 25% de isopropanol + DEA al 0,1% v/v / 75% de CO_2.

Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 10 mm de diámetro interno, 5 µm.

Detección: UV a 220 nm.

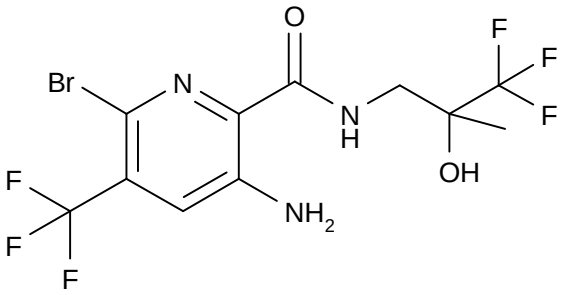
Velocidad de flujo: 10 ml/min

Los compuestos de ejemplo de la presente invención incluyen:

Preparación de los compuestos finales

Ejemplo 1.0

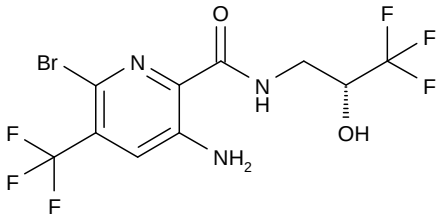
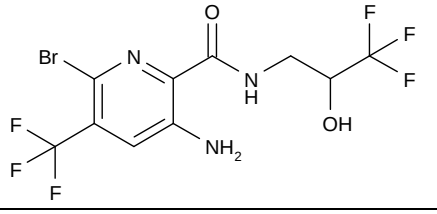
(3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico

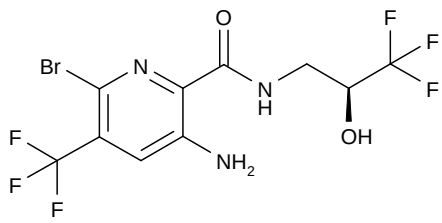
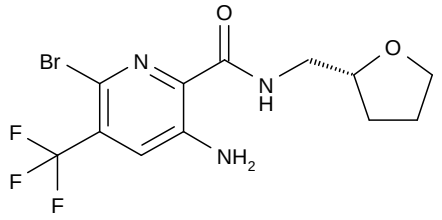
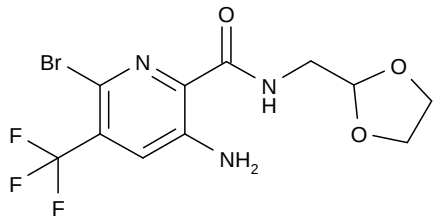
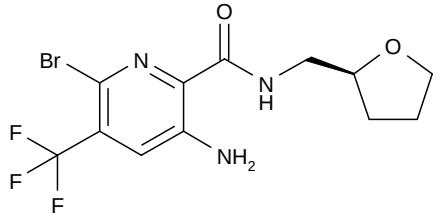
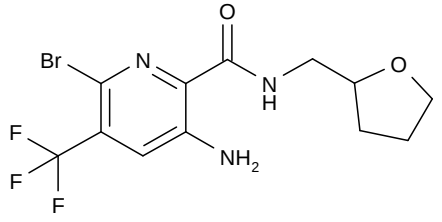
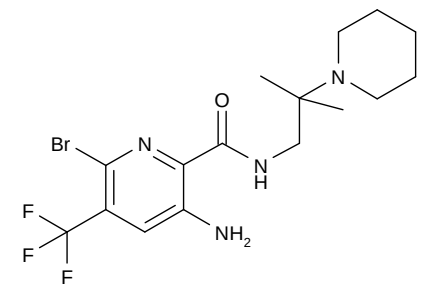


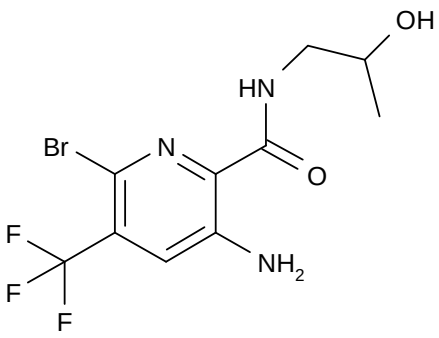
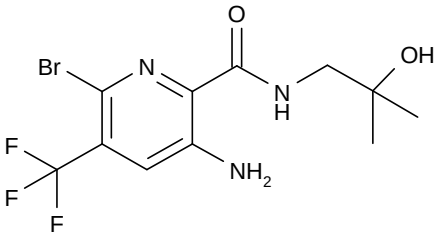
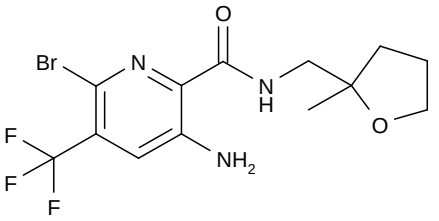
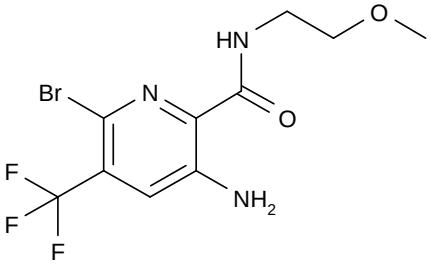
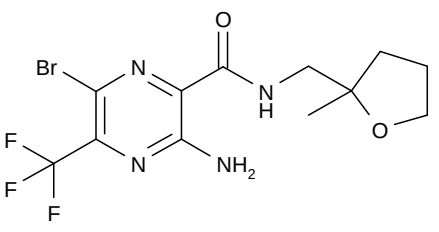
El ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (producto intermedio A) (397 mg, 1,392 mmol), clorhidrato de 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol (250 mg, 1,392 mmol), y HATU (529 mg, 1,392 mmol), se disolvieron en DMF (10 ml), y se agitaron a RT durante 2 min. Se agregó 4-metil-morfolina (0,413 ml, 4,18 mmol), y se continuó la agitación a RT durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/agua (100 ml), y se extrajo con EtOAc (250 ml). El extracto orgánico se lavó con una solución saturada de NH_4Cl (aproximadamente 50 ml), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró al vacío, para dar un aceite de color café pálido. El aceite se disolvió en $CHCl_3$ (aproximadamente 3 ml), y se cargó sobre una columna ISCO 24g (sílice) eluyendo con iso-hexano:EtOAc, para proporcionar el producto del título; LC-MS Rt = 1,46 min; $[M+H]^+$ 410,1, Método 2minLC_v002. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (NH, t), 7,72 (1H, s), 7,29 (NH2, s a), 6,28 (OH, s), 3,68 (1H, dd), 3,47 (1H, dd), 1,24 (3H, s). ^{19}F RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ -62,71 (CF3, s), -80,48 (CF3, s).

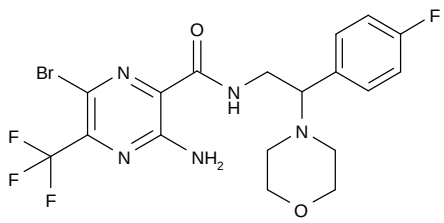
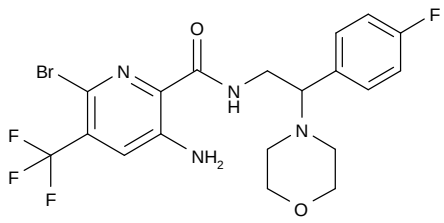
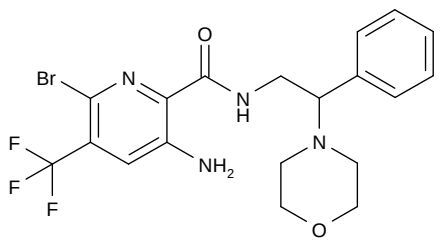
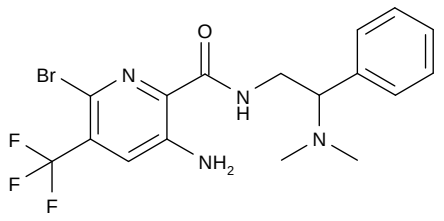
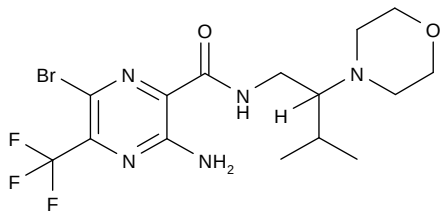
Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 2) se prepararon mediante un método similar a aquél del Ejemplo 1 a partir del compuesto de partida y la amina apropiados. Los enantiómeros individuales se prepararon utilizando aminas quirales o por medio de la separación del producto mediante Cromatografía de Fluidos Supercríticos. Las preparaciones de los compuestos de partida y de las aminas se describen en la sección de Productos intermedios, a menos que estén comercialmente disponibles. Se pueden haber usado DIPEA o TEA en lugar de 4-metil-morfolina en algunas reacciones.

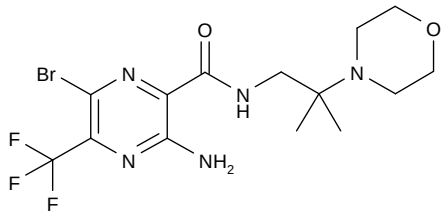
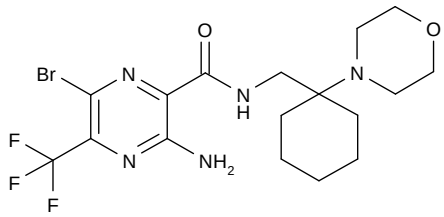
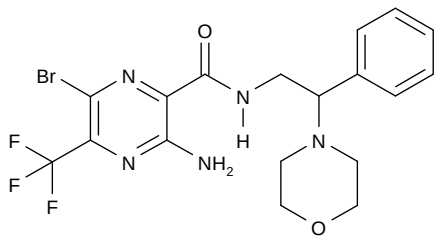
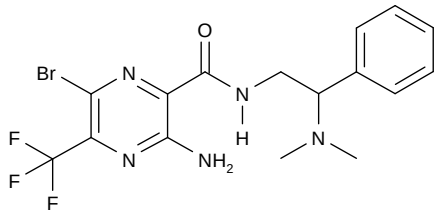
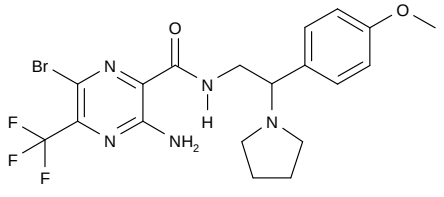
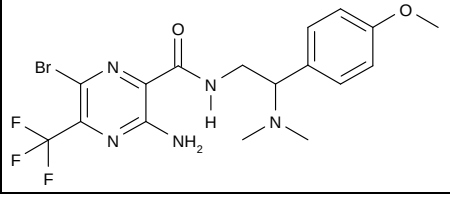
Tabla 2

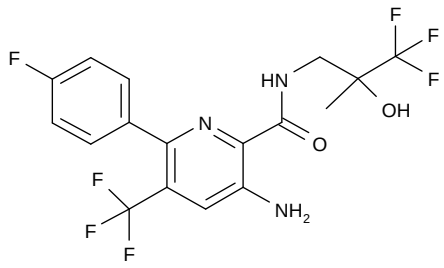
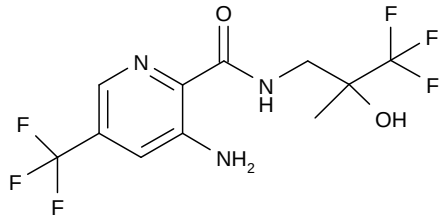
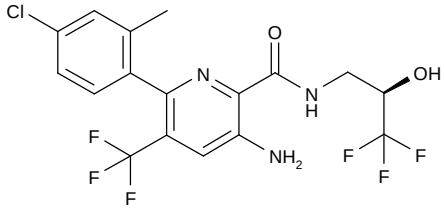
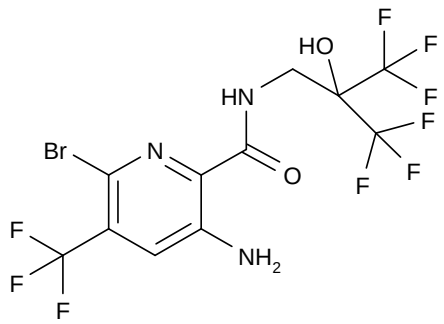
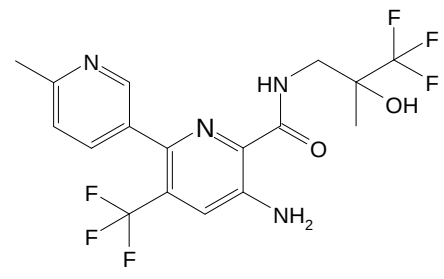
Ej.	**Estructura**	**Nombre**	**Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^{1}H RMN**
1.1		((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Separada mediante SFC, segundo pico eluido)	Rt 3,26 min; Método = AD25IPA_DEA ^{1}H RMN (DMSO) δ 3,4 (1H, m), 3,6 (1H, m), 4,3 (1H, m), 6,5 (1H, s), 7,3 (2H, s), 7,7 (1H, s), 8,6 (1H, t),
1.2		(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Racemato)	Rt 1,42 min; $[M+H]^+$ 398 Método: 2minLC_v002 ^{1}H RMN (DMSO) δ 3,4 (1H, m), 3,6 (1H, m), 4,3 (1H, m), 6,5 (1H, d), 7,3 (2H, s), 7,7 (1H, s), 8,6 (1H, t),

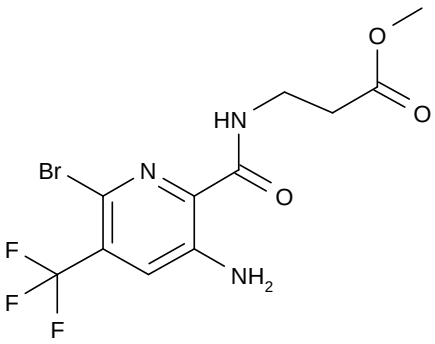
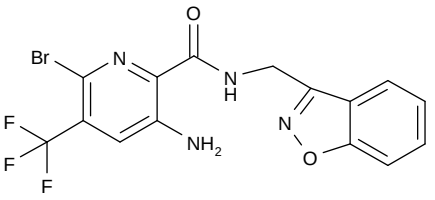
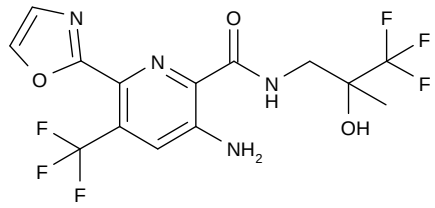
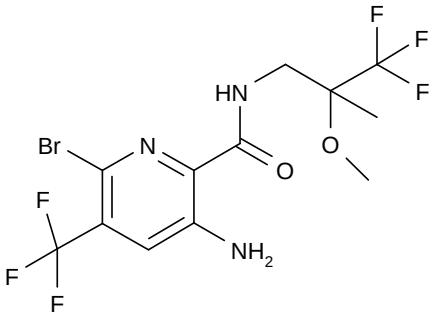
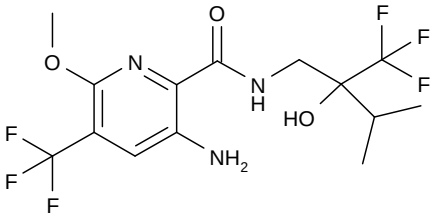
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
1.3		((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico Preparada utilizando (S)-3-amino-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol	Rt 1,41 min; $[M+H]^+$ 398 Método: 2minLC_v002 ^1H RMN (DMSO) δ 3,4 (1H, m), 3,6 (1H, m), 4,3 (1H, m), 6,5 (1H, d), 7,3, (2H, s), 7,7 (1H, s), 8,6 (1H, t)
1.4		[(R)-1-(tetrahidrofuran-2-il)-metil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico Preparada utilizando (R)-(-)-tetrahidro-furfuril-amina	Rt 1,51 min; $[M+H]^+$ 370 Método: 2minLC_v002 ^1H RMN (DMSO) δ 1,6 (1H, m), 1,9, (3H, m), 3,4, (2H, m), 3,7, (1H, m), 3,8, (1H, m), 4,1, (1H, m), 7,3, (2H, s), 7,7, (1H, s), 8,4, (1H, t)
1.5		([1,3]-dioxolan-2-il-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 1,42 min; $[M+H]^+$ 370 Método: 2minLC_v002 ^1H RMN (DMSO) δ 3,4, (2H, t), 3,8, (2H, m), 3,9, (2H, m), 5,0, (1H, t), 7,3, (2H, a), 7,7, (1H, s), 8,4, (1H, t),
1.6		[(S)-1-(tetrahidrofuran-2-il)-metil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico Preparada utilizando (S)-(+)-tetrahidro-furfuril-amina	Rt 1,52 min; $[M+H]^+$ 370 Método: 2minLC_v002. ^1H RMN (DMSO) 1,6, (1H, m), 1,9, (3H, m), 3,3, (2H, m), 3,6, (1H, m), 3,8, (1H, m), 4,0, (1H, m), 7,4, (2H, s), 7,7, (1H, s), 8,4, (1H, d)
1.7		(tetrahidrofuran-2-il-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 1,49 min; $[M+H]^+$ 368 Método: 2minLC_v002. ^1H RMN (DMSO) δ1,55, (1H, m), 1,8, (3H, m), 3,3, (2H, m), 3,6, (1H, m), 3,8, (1H, m), 4,0, (1H, m), 7,3, (2H, s), 7,7, (1H, s), 8,4, (1H, t)
1.8		(2-metil-2-piperidin-1-il-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 1,14 min; $[M+H]^+$ 423 Método: 2minLC_v002 ^1H RMN (DMSO) δ 1,3, (6H, s), 1,4, (1H, m), 1,7, (3H, m), 1,9, (2H, m), 2,9, (2H, m), 3,6, (2H, m), 3,7, (2H, m), 7,3, (2H, s), 7,7, (1H, s), 8,7, (1H, t)

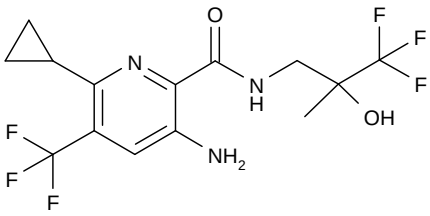
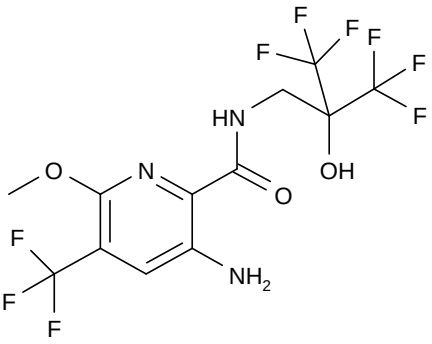
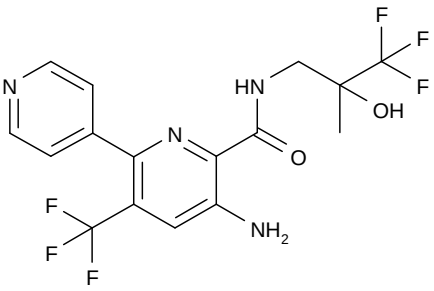
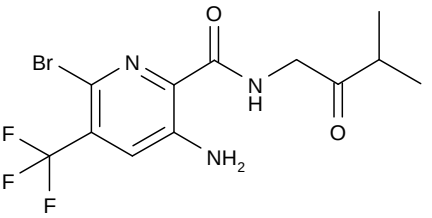
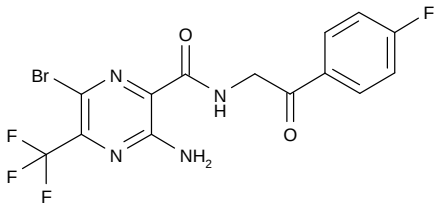
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
1.9		(2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 4,06 min; $[M+H]^+$ 344. Método: 10minLC_v002 ^1H RMN. ([400MHz], [DMSO-d_6]) δ 8,30 (1H, t), 7,69 (1H, s), 7,28 (2H, s a), 4,84 (1H, d), 3,78 (1H, m), 3,29 (1H, m), 3,14 (1H, m), 1,05 (3H, d).
1.10		(2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 4,35 min; $[M+H]^+$ 338. Método: 10minLC_v002 ^1H RMN. ([400MHz], [DMSO-d_6]) δ 8,14 (1H, t), 7,70 (1H, s), 7,29 (2H, s a), 4,70 (1H, s), 3,24 (1H, d), 1,10 (6H, s).
1.11		(2-metil-tetrahidrofuran-2-il-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 1,53 min; $[M+H]^+$ 384 Método: 2minLC_v002. ^1H RMN. ([400MHz], [DMSO-d_6]) δ 8,12 (1H, t), 7,70 (1H, s), 7,28 (2H, s a), 3,76 (2H, t), 3,33 (2H, d), 1,88 (2H, m), 1,80 (1H, m), 1,60 (1H, m), 1,13 (3H, s).
1.12		(2-metoxi-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 1,43 min; $[M+H]^+$ 342; Método: 2minLC_v002. ^1H RMN. ([400MHz], [DMSO-d_6]) δ 8,41 (1H, t), 7,69 (1H, s), 7,28 (2H, s a), 3,44 (4H, m), 3,27 (3H, s).
1.13		(2-metil-tetrahidrofuran-2-il-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico	Rt 1,52 min; $[M+H]^+$ 385; Método: 2minLC_v002. ^1H RMN. ([400MHz], [DMSO-d_6]) δ 8,35 (1H, t), 8,09 (2H, s a), 3,76 (2H, t), 3,34 (2H, d), 1,86 (3H, m), 1,58 (1H, m), 1,13 (3H, s).

Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
1.14		[2-(4-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico	Rt 4,29 min; $[M+H]^+$ 492. Método: 10minLC_v002. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H 7,61-7,64 (2H, m, 2 x Ar'H (sistema AA'BB'X)), 7,28-7,32 (2H, m, 2 x Ar'H (sistema AA'BB'X)), 4,65-4,73 (1H, m a, $NHCH_AH_BC\underline{H_X}N$ (Ar')), 4,31 (1H, dd_{ABX}, J = 6,5/14,4Hz, $NHC\underline{H_A}H_BCH_XN$ (Ar')), 3,70-4,14 (6H, m, $NHC\underline{H_A}H_BCH_XN$ (Ar') + 5 x CH de morfolina), 3,00-3,30 (3H, m, 3 x CH de morfolina).
1.15		[2-(4-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 4,39 min; $[M+H]^+$ 491 Método: 10minLC_v002. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H 8,37-8,38 (1H, m, ArC(O)N$\underline{H}CH_2$), 7,68 (1H, s, ArH-1), 7,35 (2H, m (sistema AA'BB'X), 2 x Ar'H-2), 7,17-7,25 (4H, s a + m (sistema AA'BB'X), $ArNH_2$ + 2 x Ar'H-3), 3,73-3,81 (2H, m, $NHC\underline{H_A}H_BCH(N)Ar'$ + $NHCH_AH_BC\underline{H}(N)$ Ar'), 3,53-3,58 (5H, 2 x CH_2 de morfolina + $NHCH_A\underline{H_B}CH(N)$ Ar'), 2,34-2,43 (4H, m, 2 x CH_2 de morfolina).
1.16		(2-morfolin-4-il-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 4,20 min; $[M+H]^+$ 473 Método 10minLC_v002. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (1H, s ancho), 7,70 (1H, s), 7,32 (7H, m ancho), 3,75 (2H, m ancho), 3,59 (4H, ancho), 2,40 (2H, ancho), 2,30 (2H, ancho).
1.17		(2-dimetil-amino-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 4,25 min; $[M+H]^+$ 431; Método; 10minLC_v002. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (1H, s), 8,72 (1H, t), 7,71 (1H, s), 7,60 (2H, s ancho), 7,50 (3H, s ancho) 7,30 (2H, s ancho), 4,67 (1H, m), 4,19 (1H, qui), 3,83 (m), 2,80 (3H, d), 2,61 (3H, d).
1.18		(3-metil-2-morfolin-4-il-butil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico	Rt 3,39 min; $[M+H]^+$ 442. Método 10minLC_v002. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,12 (2H, s), 4,00-3,20 (12H, ancho), 1,10 (3H, ancho), 1,00 (3H, ancho).

Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
1.19		(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico	Rt 2,83 min; $[M+H]^+$ 428; Método 10minLC_v002. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (1H, s), 8,95 (1H, s), 8,10 (2H, s), 4,04 (2H, d), 3,75 (2H, t), 3,60 (4H + señal de agua ancha debajo), 3,20 (2H, q), 1,35 (6H, s).
1.20		(1-morfolin-4-il-ciclohexil-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico	Rt 3,59 min; $[M+H]^+$ 466. Método 10minLC_v002. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (1H, ancho), 8,90 (1H, ancho), 8,10 (1H, s), 4,02 – 3,35 (20H, muy ancho)
1.21		(2-morfolin-4-il-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico	Rt 6,09 min; $[M+H]^+$ 474 Método 10minC18
1.22		(2-dimetil-amino-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico	Rt 5,42 min; $[M+H]^+$ 432 Método 10minC18
1.23		[2-(4-metoxi-fenil)-2-pirrolidin-1-il-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico	Rt 5,64 min; $[M+H]^+$ 488 Método 10minC18
1.24		[2-dimetil-amino-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico	Rt 5,51 min; $[M+H]^+$ 462; Método 10minC18

Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
1.25		(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 5,41 min; $[M+H]^+$ 426; Método 10minLC_v002. ^1H RMN δ 8,42 (1H, m), 7,72 (1H, s), 7,5 (2H, m), 7,3 (2H, t), 7,22 (2H, s a), 6,24 (1H, s), 3,68 (1H, m), 3,46 (1H, m), 1,24 (3H, s)
1.26		(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 4,18 min; $[M+H]^+$ 332; Método 10minLC_v002. ^1H RMN δ 8,58 (1H, t), 8,1 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,2 (2H, s a), 6,29 (1H, s), 3,61 – 3,7 (1H, m), 3,42 – 3,5 (1H, m), 1,26 (3H, s).
1.27		((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-cloro-2-metil-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico Preparada utilizando (R)-3-amino-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol	Rt 1,59 min; $[M+H]^+$ 442 Método: 2minLC_v002. ^1H RMN. ([400MHz], [DMSO-d_6]) δ 8,54 (1H, a), 7,69 (1H, s), 7,41 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 7,24 (2H, s a), 7,20 (1H, d), 6,40 (1H, a), 4,19 (1H, m), 3,54 (1H, m), 3,36 (1H, m), 2,01 (3H, s).
1.28		(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-trifluoro-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 1,59 min; $[M+H]^+$ 466; Método 2minLC_v002. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (1H, t), 8,30 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,30 (2H, s), 4,00 (2H, d)
1.29		(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-amino-6'-metil-3-trifluoro-metil-[2,3']-bipiridinil-6-carboxílico	Rt 1,16 min; $[M+H]^+$ 423; Método 2minLC_v002. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (1H, d), 8,45 (1H, t), 7,75 (1H, d), 7,71 (1H, s), 7,34 (1H, d), 7,25 (2H, s), 6,21 (1H, s), 3,69 (1H, dd), 3,42 (1H, dd), 2,54 (3H, s), 1,22 (3H, s).

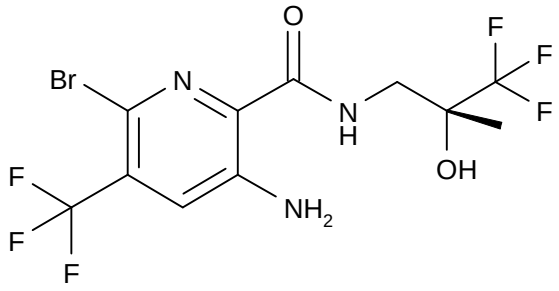
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
1.30		3-(3-amino-6-bromo-5-(trifluoro-metil)-picolinamido)-propanoato de metilo.	Rt 4,64 min; $[M+H]^+$ 372,1; Método 10minLC_v002. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (1H, t), 7,68 (1H, s), 7,27 (2H, s a), 3,61 (3H, s) 3,50 (2H, q), 2,60 (2H, t).
1.31		3-amino-N-(benzo-[d]-isoxazol-3-il-metil)-6-bromo-5-(trifluoro-metil)-picolinamida	Rt 4,18 min; $[M+H]^+$ 417,1; Método 10minLC_v002. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (NH, t), 7,96 (1H, dt), 7,74 (1H, dt), 7,70 (1H, s), 7,65-7,62 (1H, m), 7,40-7,36 (1H, m), 7,29 (NH2, s a), 4,88 (2H, d)
1.32		3-amino-6-(oxazol-2-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida	Rt 3,44 min; $[M+H]^+$ 399,1; Método 10minLC_v003.
1.33		Un solo enantiómero de 3-amino-6-bromo-N-(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida (Separado mediante SFC, segundo pico eluido)	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (1H, t), 7,72 (1H, s), 7,29 (2H, s), 3,65 (2H, m), 3,37 (3H, s), 1,35 (3H, s)
1.34		Un solo enantiómero de 3-amino-N-(2-hidroxi-3-metil-2-(trifluoro-metil)-butil)-6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-picolinamida (Separado mediante SFC, primer pico eluido)	Rt 4,48 min; $[M+H]^+$ 390,3; Método 10minLC_v003. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (1H, m), 7,69 (1H, s), 6,59 (2H, s), 6,26 (1H, s), 3,91 (3H, s), 3,68 (2H, m), 2,02 (1H, m), 1,02 (6H, m)

Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
1.35		3-amino-6-ciclopropil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida	Rt 1,23 min; $[M+H]^+$ 372,2; Método 2minLC_v003. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (1H, m), 7,56 (1H, s), 6,9 (2H, s a), 6,3 (1H, s), 3,62 (1H, m), 3,48 (1H, m), 2,1 (1H, m), 1,24 (3H, s), 0,9 – 1,1 (4H, m)
1.36		3-amino-6-metoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluoro-metil)-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida	Rt 4,27 min; $[M+H]^+$ 416,3; Método 10minLC_v003. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (1H, t), 8,32 (1H, s a), 7,69 (1H, s), 6,70 (2H, s a), 3,99 (2H, d), 3,93 (3H, s),
1.37		Un solo enantiómero de 5-amino-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-3-(trifluoro-metil)-2,4'-bipiridin-6-carboxamida (Separado mediante SFC, primer pico eluido)	Rt 0,86 min; $[M+H]^+$ 409,1; Método 2minLC_v003. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (2H, d), 8,45 (1H, t), 7,75 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,33 (2H, s), 6,22 (1H, s), 3,69 (1H, dd), 3,43 (1H, dd), 1,21 (3H, s).
1.38		(3-metil-2-oxo-butil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 1,18 min; $[M+H]^+$ 368; Método 2minLC_v003. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (1H, t), 7,71 (1H, s), 7,29 (2H, s ancho), 4,2 (2H, d), 2,7 - 2,8 (1H, m), 1,08 (6H, d, 2 x CH_3).
1.39		[2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,0 (1H, t, NH), 8,1 (4H, m, NH2, Ar-H), 7,4 (2H, t, Ar-H), 4,8 (2H, 5, CH_2)

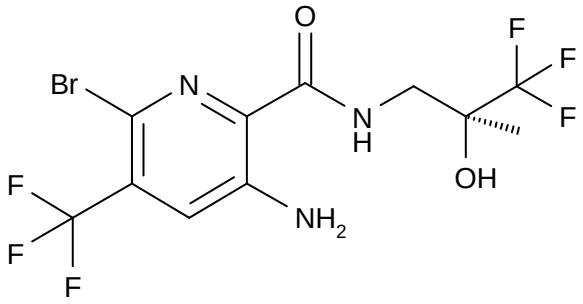
Ejemplos 2 y 3

Estos compuestos, es decir,

La ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico, (Ejemplo 2),



y la ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico, (Ejemplo 3),



se preparan mediante la separación quiral de la (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico, (Ejemplo 1), utilizando Cromatografía de Fluidos Supercríticos bajo las siguientes condiciones:

Fase móvil: 12% de isopropanol + DEA al 0,1% / 88% de CO_2.

Columna: Chiralpak OJ-H, 250 x 10 mm de diámetro interno, 5 µm.

Detección: UV a 220 nm.

Velocidad de flujo: 10 ml/min

Concentración de la muestra: 347 mg en 5 ml de EtOH.

Volumen de inyección: 50 µl.

Ejemplo 2: Primer pico eluido: ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico.

LC-MS: Rt = 4,97 min [M+H]+ 410,1/412,2 (Método 10minLC_v002).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (NH, t), 7,72 (1H, s), 7,29 (NH2, s a), 6,28 (OH, s), 3,68 (1H, dd), 3,47 (1H, dd), 1,24 (3H, s).

^{19}F RMN (400 MHz, DMSO-d_6) d -62,70 (CF3, s), -80,47 (CF3, s).

Rotación óptica $[\alpha]^{21}_D$ a 589 nm +14,4° (c= 0,522, MeOH).

Ejemplo 3: Segundo pico eluido: ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico.

LC-MS Rt = 4,94 min [M+H]+ 412,1 (Método 10minLC_v002).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (NH, t), 7,72 (1H, s), 7,29 (NH2, s a), 6,28 (OH, s), 3,68 (1H, dd), 3,47 (1H, dd), 1,24 (3H, s).

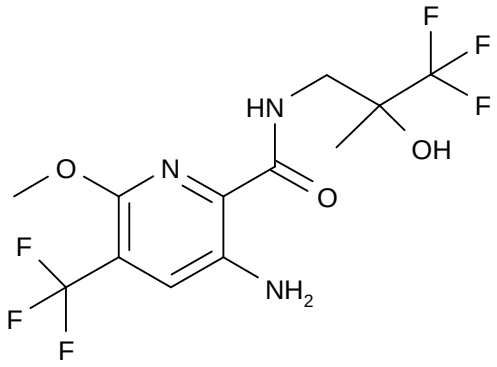
^{19}F RMN (400 MHz, DMSO-d_6) d -62,70 (CF3, s), -80,48 (CF3, s).

La estereoquímica de este compuesto se confirmó mediante cristalografía de rayos-X.

Ejemplos 4, 5 y 6

Este compuesto, es decir,

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico, (Ejemplo 4),



se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Una solución que comprendía ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (producto intermedio D) (4 g, 16,94 mmol), y clorhidrato de 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol (producto intermedio R) (3,04 g, 16,94 mmol) en NMP (188 ml), se trató con HATU (7,73 g, 20,33 mmol), seguido por la adición por goteo (porciones de 2 ml) de DIPEA (8,88 ml, 50,8 mmol) durante 1 hora. Después de agitar durante una hora adicional, la mezcla de reacción se vertió en agua (450 ml) y EtOAc (450 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 5M (50 ml), y las capas se separaron. La porción orgánica se lavó con NaOH 2M (200 ml), agua (200 ml, 4 veces), salmuera (100 ml, 2 veces), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar un sólido de color café. La purificación del sólido mediante cromatografía sobre sílice (cartucho de sílice previamente empacado de 220 g) eluyendo con el 0 al 50% de EtOAc en isohexano, proporcionó el racemato, (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 4), como un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,3 (1H, t), 7,7 (1H, s), 6,7 (2H, s), 6,2 (1H, s), 3,9 (3H, s), 3,7 (1H, m), 3,5 (1H, m), 1,2 (3H, s).

LC-MS: Rt 1,24 min; MS m/z 362,4 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

La separación quiral del racemato mediante Cromatografía de Fluidos Supercríticos se llevó a cabo utilizando las siguientes condiciones, para proporcionar los compuestos indicados posteriormente en la presente:

Fase móvil: 12% de 2-propanol + DEA al 0,1% / 50% de CO_2.

Columna: Chiralcel OD-H, 250 x 10 mm de diámetro interno, 5 μm (2 columnas enlazadas en serie).

Detección: UV a 220 nm.

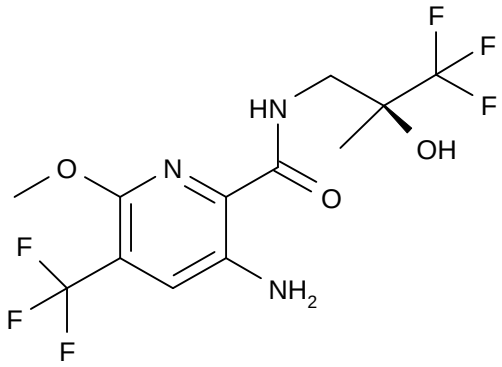
Velocidad de flujo: 10 ml/min

Concentración de la muestra: 3,5 g en 30 ml de EtOH.

Volumen de inyección: 100 μl.

Los Ejemplos 5 y 6 son enantiómeros.

Ejemplo 5: Primer pico eluido Rt = 7,30 min. ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico:



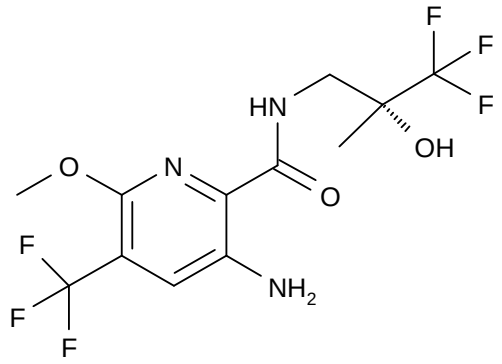
^{1}H RMN (400MHz, DMSO - d_6) δ 8,3 (1H, t), 7,6 (1H, s), 6,6 (2H, ancho), 6,2 (1H, s), 3,9 (3H, s), 3,6 (1H, m), 3,5 (1H, m), 1,3 (3H, s);

LC-MS Rt = 1,15 min, [M+H]+ 362,4 (Método 2minLC_v003).

Rotación óptica $[\alpha]^{21}_D$ a 589 nm -20,83°(c= 0,513, MeOH).

La estereoquímica de este compuesto se confirmó mediante cristalografía de rayos-X.

Ejemplo 6: Segundo pico eluido Rt = 8,29 min. ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico.



^{1}H RMN (400MHz, DMSO - d_6) δ 8,3 (1H, t), 7,6 (1H, s), 6,6 (2H, ancho), 6,2 (1H, s), 3,9 (3H, s), 3,6 (1H, m), 3,5 (1H, m), 1,3 (3H, s);

LC-MS Rt = 1,15 min [M+H]+ 362,4 (Método 2minLC_v003).

De una manera alternativa, el Ejemplo 5 se puede preparar de acuerdo con el siguiente método:

A una solución de ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (producto intermedio D) (10 g, 42,3 mmol), y (S)-clorhidrato de 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol (producto intermedio RA) (7,60 g, 42,3 mmol) en NMP (400 ml), se le agregó HATU (19,3 g, 50,8 mmol), seguido por la adición por goteo de DIPEA (22,19 ml, 127 mmol) durante aproximadamente 1 hora. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla se agregó a EtOAc (2 l), se lavó con NaOH 1M (1 l, 2 veces), agua (1 l), salmuera (1 l), se secó ($MgSO_4$), y se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo como un aceite de color café oscuro.

La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente del 1 al 25% de EtOAc en isohexano, proporcionó un aceite de color amarillo. La recristalización del aceite a partir de iso-hexano/DCM, proporcionó la ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico como un sólido cristalino.

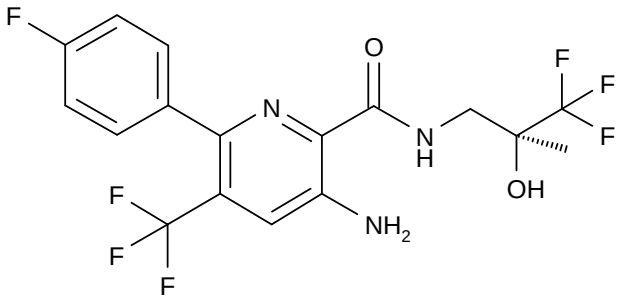
^{1}H RMN (400MHz, DMSO - d_6) δ 8,28 (1H, t), 7,66 (1H, s), 6,67 (2H, s), 6,27 (1H, s), 3,91 (3H, s), 3,65 (1H, m), 3,45

(1H, m), 1,24 (3H, s).

^{19}F RMN (376MHz, DMSO - d_6) -62,58 ppm (s), -80,43 ppm (s).

Ejemplo 7

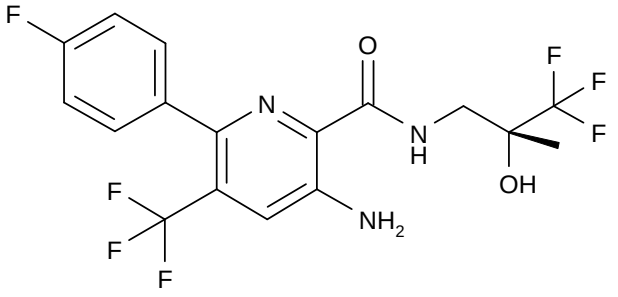
((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico.



Una mezcla que comprendía la ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 3) (100 mg, 0,244 mmol), ácido 4-fluoro-fenil-borónico (37,5 mg, 0,268 mmol), y dicloruro de 1,1'-bis-(difenil-fosfonio)-ferroceno-paladio (19,90 mg, 0,024 mmol), se suspendió en THF (2 ml), y Cs_2CO_3 1M (0,667 ml). El vial se purgó con N_2, se selló y se calentó a 160°C utilizando radiación de microondas durante 15 min. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml), y agua (50 ml). La porción orgánica se separó y se lavó con salmuera (30 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de Celite® (material de filtro), y se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en DMSO (2 ml), y se purificó mediante LC-MS dirigida a la masa, utilizando MeCN/agua/TFA al 0,1% como eluyente, para proporcionar el producto limpio. La fracción del producto obtenido como una solución de MeCN/agua/TFA al 0,1%, se vertió en EtOAc (50 ml), y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (50 ml) para dar la base libre del producto. La porción orgánica se combinó, se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino de color naranja pálido; ^{1}H RMN (400MHz, DMSO - d_6) δ 8,4 (1H, m), 7,7 (1H, s), 7,49 (2H, m), 7,29 (2H, t), 7,2 (2H, s a), 6,22 (1H, s), 3,68 (1H, m), 3,44 (1H, m), 1,22 (3H, s); LC-MS Rt 4,41 min [M+H]+ 426 (Método 10minLC_v003).

Ejemplo 8

((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico.

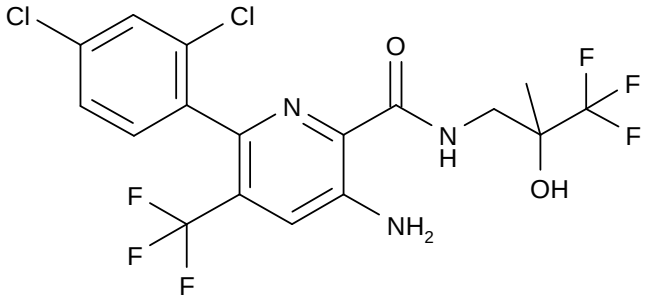


Este compuesto se preparó a partir de la ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 2), de una manera análoga al Ejemplo 8. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO - d_6) δ 8,42 (1H, m), 7,7 (1H, s), 7,5 (2H, m), 7,3 (2H, t), 7,21 (2H, s a), 6,24 (1H, s), 3,68 (1H, m), 3,44 (1H, m), 1,22 (3H, s); LC-MS Rt = 4,39 min [M+H]+ 426 (Método 10minLC_v003).

Ejemplos 9 y 10

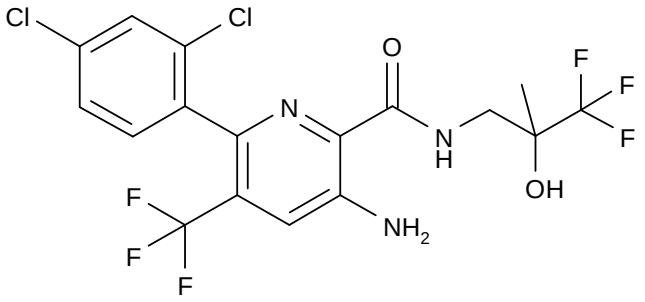
Los enantiómeros de la (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(2,4-dicloro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico se prepararon a partir del ácido 3-amino-6-(2,4-dicloro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (producto intermedio H), y clorhidrato de 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol, de una manera análoga al Ejemplo 1, y se separó mediante separación quiral utilizando Cromatografía de Fluidos Supercríticos:

Ejemplo 9: Primer pico eluido. Enantiómero 1 de la (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(2,4-dicloro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico:



^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (t, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (d,1H), 7,54 (d, 1H), 7,39 (s a, 2H), 6,25 (s a, 1H). 3,71 (dd, 1H), 3,48 (dd, 1H), 1,26 (s, 3H); LC-MS Rt = 1,65 min [M+H]+ 476 (Método 2minLC_v002).

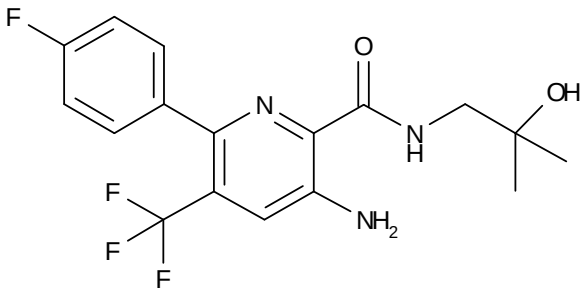
Ejemplo 10: Segundo pico eluido. Enantiómero 2 de la (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(2,4-dicloro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico.



^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (t, 1H), 7,83 (s,1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (d,1H), 7,54 (d, 1H), 7,39 (s a, 2H), 6,25 (s a, 1H). 3,71 (dd, 1H), 3,48 (dd, 1H), 1,26 (s, 3H); LC-MS Rt 1,65 min [M+H]+ = 476,1 (Método 2minLC_v002).

Ejemplo 11

(2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico



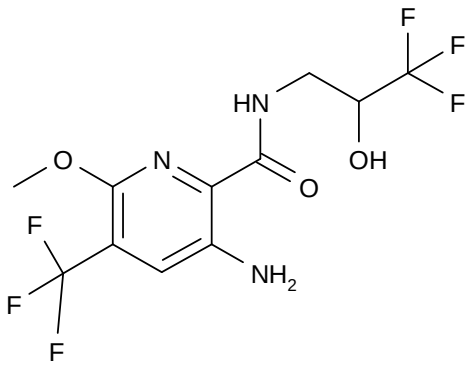
A una suspensión agitada de la (2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 1.10) (180 mg, 0,505 mmol), y ácido 4-fluoro-fenil-borónico (106 mg, 0,758 mmol) en una mezcla 2:1 de tolueno: EtOH (12 ml) bajo nitrógeno, se le agregó Na_2CO_3 (ac.) 2M (1,011 ml, 2,022 mmol), seguido por aducto de $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (41 mg, 0,051 mmol). La mezcla de reacción se calentó utilizando radiación de microondas a 140°C durante 1 hora, y entonces se dejó enfriar hasta la RT. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se filtró a través de Celite® (material de filtro), se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío, para proporcionar un aceite/sólido de color café. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con MeOH/DCM proporcionó un aceite/sólido de color amarillo. Éste se pasó a través de un cartucho de Si-TMT Isolute® de 500 mg (2,4,6-trimercapto-triazina / sílice, previamente humedecido con DCM), eluyendo con el 30% de MeOH/DCM (50 ml), para proporcionar un aceite/sólido de color amarillo. El

producto crudo se secó al vacío, y se formó en una pasta en aproximadamente 0,5 ml de DCM. La suspensión resultante se retiró mediante filtración, y el filtrado se evaporó, para proporcionar el compuesto del título como un sólido tipo espuma de color amarillo/café claro; LC-MS Rt = 5,30 min [M+H]+ 372 (Método 10minLC_v002).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ 8,29 (1H, t), 7,69 (1H, s), 7,49 (2H, t), 7,29 (2H, t), 7,22 (2H, s), 4,63 (1H, s), 3,24 (2H, d), 1,08 (6H, s).

Ejemplo 12

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico



Paso 1: (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico

Este compuesto se preparó a partir del ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (producto intermedio D2), y 3-amino-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol, de una manera análoga al Ejemplo 1; LC-MS Rt = 1,50 min [M+H]+ 426 (Método 2minLC_v002).

Paso 2: (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico

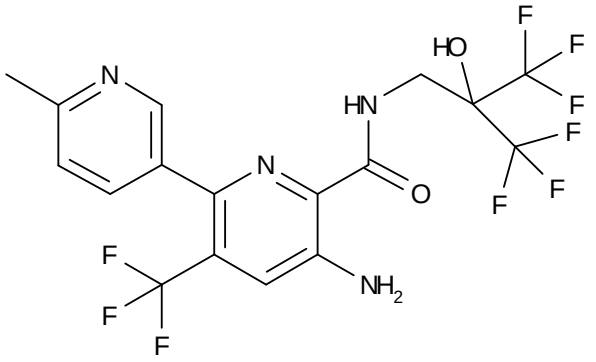
La (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (350 mg, 0,823 mmol) se disolvió en EtOH (14 ml) y agua (7 ml). Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (572 mg, 8,23 mmol), seguido por TEA (167 mg, 1,646 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriarse a RT, la mezcla se purificó mediante cromatografía en fase inversa, eluyendo con MeOH:agua (TFA al 0,1%), para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido; LC-MS Rt= 4,20 min [M+H]+ 348,2 (Método 10minLC_v002).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (NH, t), 7,66 (1H, s), 6,68 (NH2, s a), 6,51 (OH, d), 4,27-4,20 (1H, m), 3,93 (3H, s), 3,64-3,58 (1H, m), 3,44-3,37 (1H, m).

^{19}F RMN (400 MHz, DMSO-d_6) d -62,67 (CF3, s), -77,05 (CF3, s), Traza de ácido trifluoro-acético (TFA).

Ejemplo 14

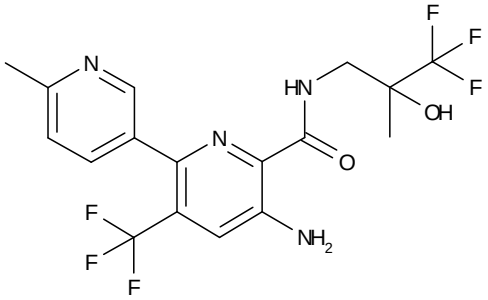
(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-trifluoro-metil-propil)-amida del ácido 5-amino-6'-metil-3-trifluoro-metil-[2,3']-bipiridinil-6-carboxílico



Este compuesto se preparó a partir de la (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-trifluoro-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 1.28), y ácido 2-metil-piridin-5-borónico, de una manera análoga al Ejemplo 8. LC-MS Rt 1,28 min; 477 [M+H]+; (Método 2minLC_v002); ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,50 (1H, s), 7,85 (1H, dd), 7,69 (1H, s), 7,40 (1H, d), 4,00 (2H, s), 2,62 (3H, s).

Ejemplo 15

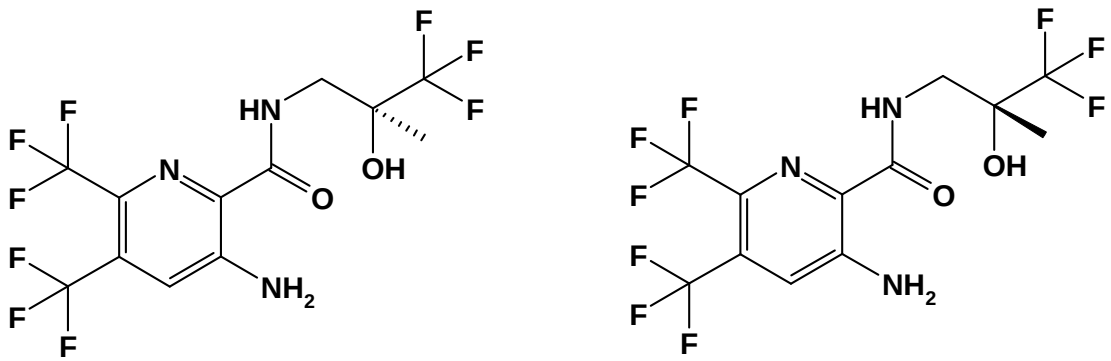
(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-amino-6'-metil-3-trifluoro-metil-[2,3']-bipiridinil-6-carboxílico



Este compuesto se preparó mediante la separación quiral de la (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-amino-6'-metil-3-trifluoro-metil-[2,3']-bipiridinil-6-carboxílico (Ejemplo 1.29) utilizando Cromatografía de Fluidos Supercríticos; LC-MS Rt 3,15 min [M+H]+ 423; (Método 10minLC_v002); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (1H, s), 8,49 (1H, t), 7,75 (1H, d), 7,71 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,25 (2H, s), 6,22 (1H, s), 3,69 (1H, dd), 3,42 (1H, dd), 2,54 (3H, s), 1,22 (3H, s). Tiempo de retención de SFC: 4,87 min.

Ejemplos 16 y 17

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico y ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico



Paso 1: (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico

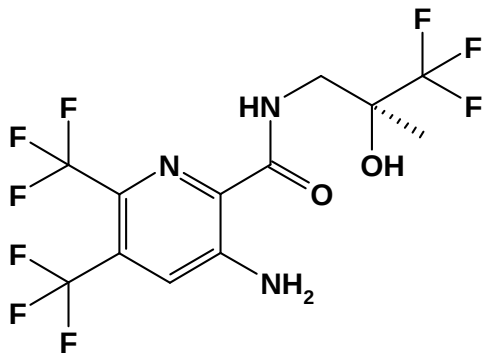
A una solución agitada del ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (producto intermedio M) (1,16 g, 3,29 mmol) en NMP (32 ml), se le agregó clorhidrato de 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol (comercialmente disponible) (591 mg, 3,29 mmol), seguido por HATU (1,25 g, 3,29 mmol), y NEt_3 (918 µl, 6,59 mmol), y la mezcla de reacción se dejó agitándose a RT. Después de 1 hora, se agregaron 0,2 eq. adicionales de NEt_3. Después de 15 min, se agregaron 0,4 eq. adicionales de NEt_3 y 0,2 eq. de amina. Después de 30 min, se agregó 0,1 eq. adicional de HATU. Después de 30 min, se había consumido la mayor parte del material de partida. La mezcla de reacción se agregó a EtOAc (50 ml), se lavó con NaOH 0,1 M, y la capa acuosa se retro-extrajo con EtOAc (50 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (150 ml, 2 veces), salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío, para dar el producto crudo como un aceite de color naranja.

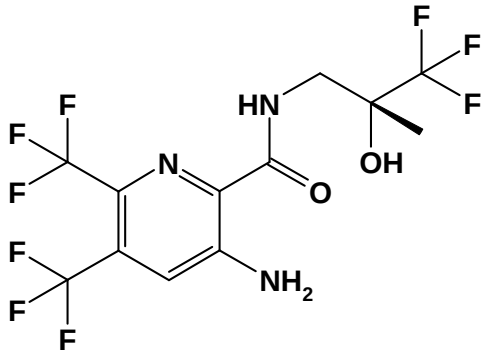
El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 15% de EtOAc en iso-hexano, para proporcionar el producto del título como un sólido de color amarillo; LC-MS Rt 1,32 min; MS m/z 478,2 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

Paso 2: (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico.

A una solución agitada de la (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (985 mg, 2,064 mmol) en EtOH/H_2O 2:1 (7,5 ml), se le agregó clorhidrato de hidroxilamina (1,43 g, 20,64 mmol), seguido por NEt_3 (575 ml, 4,13 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo (aproximadamente 98°C) durante 11,5 horas, y entonces se dejó enfriar hasta la RT. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo resultante se repartió entre EtOAc (25 ml), y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (25 ml, 2 veces), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 25% de EtOAc en iso-hexano, para proporcionar el producto del título como un sólido de color amarillo pálido; LC-MS: Rt 1,24 min; MS m/z 400,0 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

Paso 3: ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico y ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico.





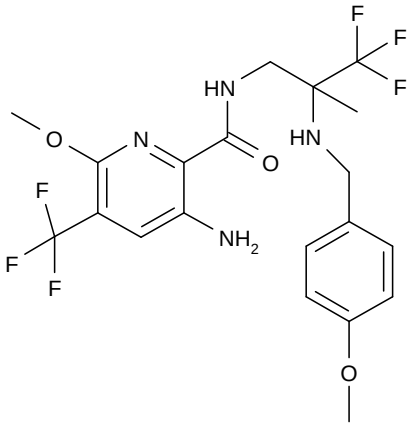
Estos compuestos se prepararon mediante la separación quiral de la (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico.

Enantiómero 1: LC-MS Rt 1,23 min; MS m/z 400,0 [M+H]+; Método 2minLC_v003. Tiempo de retención de SFC 5,07 min.

Enantiómero 2: LC-MS Rt 1,23 min; MS m/z 400,0 [M+H]+; Método 2minLC_v003. Tiempo de retención de SFC 5,13 min.

Ejemplo 18

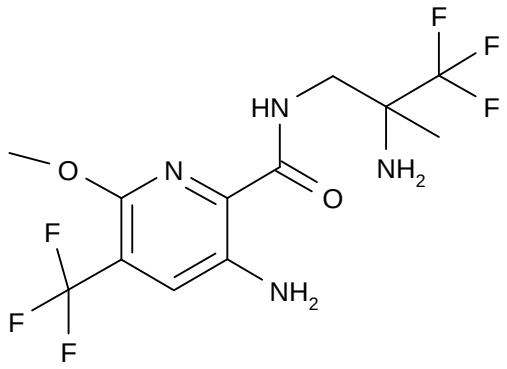
3-amino-6-metoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxi-bencil-amino)-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, a partir del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (producto intermedio D), y la 3,3,3-trifluoro-N2-(4-metoxi-bencil)-2-metil-propan-1,2-diamina (producto intermedio N). En esta reacción se utilizó DIPEA. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (1H, m), 7,68 (1H, s), 7,25 (2H, d), 6,83 (2H, d), 6,70 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,75 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,70 (1H, m), 3,47 (1H, m), 2,80 (1H, t), 1,24 (3H, s)

Ejemplo 19

3-amino-N-(2-amino-3,3,3-trifluoro-2-metil-propil)-6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-picolinamida

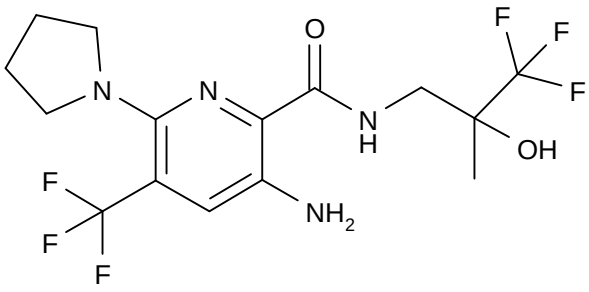


Una mezcla que comprendía 3-amino-6-metoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxi-bencil-amino)-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida (Ejemplo 18) (0,9 g, 1,873 mmol) en TFA (50 ml) se calentó hasta 50°C durante 2 horas. Después de enfriar a RT, el pH se ajustó a un pH de 12 utilizando NaOH 2M. El producto se extrajo con DCM, y el extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El producto crudo se cargó sobre un cartucho SCX-2 eluyendo con MeOH, seguido por NH_3 2M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentraron al vacío, y se secaron al vacío, para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (1H, m), 7,67 (1H, s), 6,67 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,58 (1H, m), 3,40 (1H, m), 2,22 (2H, s), 1,14 (3H, s).

LC-MS Rt 0,94 min; MS m/z 361,2 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

Ejemplo 20

3-amino-6-(pirrolidin-1-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida



Paso 1: 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-(pirrolidin-1-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida

El compuesto del título se preparó a partir del producto intermedio DA de una manera análoga al Ejemplo 1; LC-MS Rt 1,42 min; MS m/z 479,3 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

Paso 2: 3-amino-6-(pirrolidin-1-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida

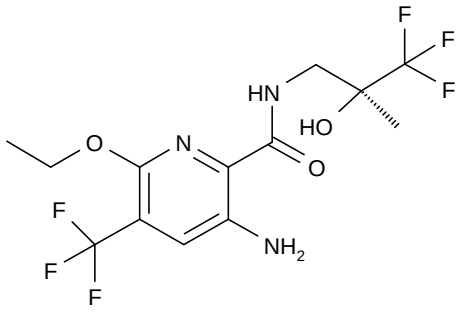
Este compuesto se preparó a partir de la 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-(pirrolidin-1-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida de una manera análoga al producto intermedio D (paso final). El racemato resultante se separó mediante SFC para proporcionar el compuesto del título; primer pico eluido:

^{1}H RMN (400MHz, DMSO - d_6) δ 8,24 (1H, m), 7,6 (1H, s), 6,4 (2H, s a), 6,32 (1H, s), 3,64 (1H, m), 3,48 (1H, m), 3,35 (4H), 1,88 (4H, m), 1,25 (3H, s);

LC-MS Rt 3,87 min; MS m/z 401,3 [M+H]+; Método 10minLC_v003.

Ejemplo 21

(S)-3-amino-6-etoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida

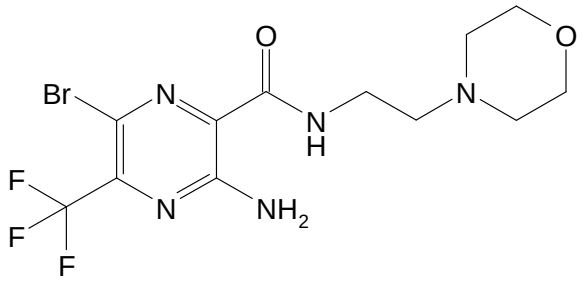


El compuesto del título se preparó a partir del producto intermedio DB y el producto intermedio R, de una manera análoga al Ejemplo 20; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,3 (1H, t), 7,7 (1H, s), 6,6 (2H, ancho), 6,3 (1H, s), 4,4 (2H, q), 3,6 (1H, mult), 3,5 (1H, mult), 1,3 (3H, t), 1,2 (3H, s).

LC-MS Rt 1,20 min; MS m/z 376,2 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

Ejemplo 22

3-amino-6-bromo-N-(2-morfolino-etil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida



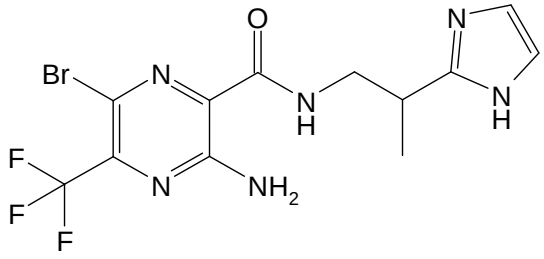
A una solución agitada de ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico (producto intermedio C) (250 mg, 0,874 mmol) en NMP (8 ml), se le agregó 4-(2-amino-etil)-morfolina (138 µl, 1,049 mmol), seguida por DIPEA (763 µl, 4,37 mmol). A esta solución se le agregó entonces HATU (499 mg, 1,311 mmol) en porciones, y la mezcla de reacción se dejó agitándose a RT durante 1 hora. Se agregó un eq. adicional de 4-(2-amino-etil)-morfolina. Después de 1,5 horas adicionales, se agregaron 0,5 eq. de HATU (166 mg, 0,425 mmol), y la mezcla de reacción se dejó agitándose durante 30 min adicionales. La mezcla se le agregó a EtOAc (50 ml), y se lavó con NaOH 0,1M (50 ml). La capa acuosa se retro-extrajo con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporaron bajo presión reducida, para dar un aceite de color café (418 mg). El producto crudo se purificó mediante cromatografía (columna Biotage - sílice 20 g/ 70 ml, EtOAc/iso-hexano 3:1). El residuo de color amarillo resultante se cargó sobre un cartucho SCX-2 (10 g) que se había humedecido previamente con MeOH. El cartucho se lavó con MeOH (140 ml), y se eluyó con una solución 3,5M de amoníaco en MeOH (70 ml). Las fracciones apropiadas se evaporaron bajo presión reducida, para dar un sólido. Este sólido se disolvió en EtOAc y se filtró al vacío. El filtrado se evaporó bajo presión reducida y entonces se secó al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo;

LC-MS: Rt 2,61 min; MS m/z 398,2 [M+H]+; Método 10minLC_v002

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (1H, s), 8,10 (2H, s), 3,58 (4H, t), 3,40 (2H, q), 2,45 (2H, m), 2,40 (4H, s).

Ejemplo 23

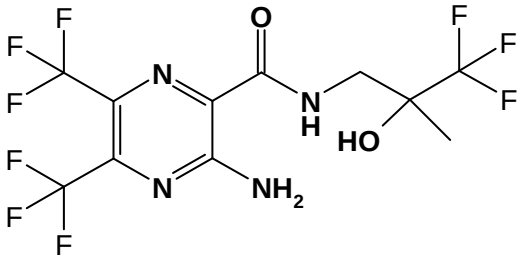
N-(2-(1H-imidazol-2-il)-propil)-3-amino-6-bromo-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico (producto intermedio C), y 2-(1H-imidazol-2-il)-propan-1-amina (preparada de acuerdo con el procedimiento de Steffens, Robert; Schunack, Walter. Histamine analogs, XXVI. Racemic histamine H1-agonists. Archiv der Pharmazie (Weinheim, Alemania) (1984), 317(9), 771-6; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,8 (1H, s), 9,0 (1H, t), 8,1 (2H, s), 7,0 (1H, s), 6,8 (1H, s), 3,55 (2H, m), 3,15 (1H, m), 1,2 (3H, d). LC-MS [M+H]+ 393,0/395,1

Ejemplos 24a y 24b

Enantiómeros de 3-amino-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5,6-bis-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir del producto intermedio BA y 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol de una manera análoga al Ejemplo 4. La separación quiral del racemato mediante Cromatografía de Fluidos Supercríticos proporcionó el compuesto del título;

Ejemplo 24a: Primer pico eluido: Enantiómero 1 de 3-amino-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5,6-bis-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

^{1}H RMN (400MHz, DMSO - d_6) δ 8,61 - 8,74 (1H, joroba ancha), 8,5 - 8,61 (1H, joroba ancha), 8,46 (1H, t), 6,3 (1H, s), 3,69 (1H, m), 3,5 (1H, m), 1,29 (3H, s)

LC-MS: Rt 4,23 min; MS m/z 401,2 [M+H]+; Método 10minLC_v003.

Ejemplo 24b: Segundo pico eluido: Enantiómero 2 de 3-amino-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5,6-bis-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

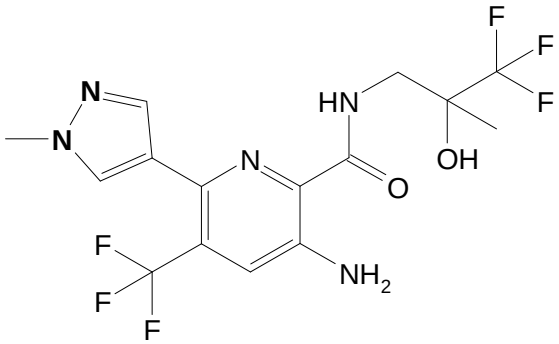
^{1}H RMN (400MHz, DMSO - d_6) δ 8,61 - 8,76 (1H, joroba ancha), 8,5 - 8,60 (1H, joroba ancha), 8,46 (1H, t), 6,3 (1H, s), 3,69 (1H, m), 3,5 (1H, m), 1,29 (3H, s)

LC-MS: Rt 4,24 min; MS m/z 401,2 [M+H]+; Método 10minLC_v003.

Rotación óptica $[\alpha]^{21}_D$ a 589 nm +22,0°(c= 0,517, MeOH).

Ejemplo 25

3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida



Paso 1: Ácido 3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(tri-fluoro-metil)-picolínico

El metil-éster del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (producto intermedio A4) (500 mg, 1,672 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (205 mg, 0,251 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (383 mg, 1,839 mmol), y Cs_2CO_3 (6,69 ml, 6,69 mmol) en THF (12 ml) bajo N_2, se calentaron utilizando radiación de microondas a 150°C durante 10 min. Se agregó NaOH 2M (5 ml), y la mezcla se agitó a RT durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite® (material de filtro), y el solvente orgánico se eliminó. La capa acuosa resultante se lavó con EtOAc, y se acidificó hasta un pH de 1. El producto se extrajo con DCM y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

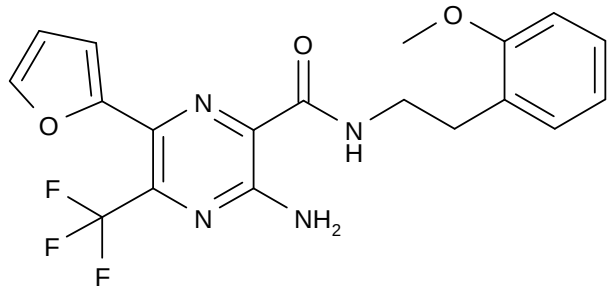
Paso 2: 3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluoro-metil)-picolínico y 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol, de una manera análoga al Ejemplo 4. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,97 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,60 (1H, s), 3,97 (3H, s), 3,77 (1H, m), 3,56 (1H, m), 1,37 (3H, s)

LC-MS: Rt 3,22 min; MS m/z 412,3 [M+H]+; Método 10minLC_v003.

Ejemplo 26

[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-6-furan-2-il-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico

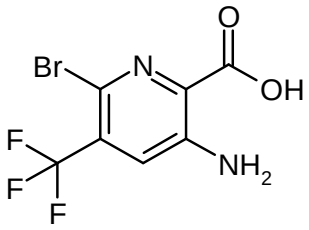


El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-amino-6-furan-2-il-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico (producto intermedio PA), y la amina apropiada; MS m/z 406,93 [M+H]+

Preparación de productos intermedios

Producto intermedio A

Ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico



Producto intermedio A1: 2-bromo-3-nitro-5-trifluoro-metil-piridina

El 3-nitro-5-(trifluoro-metil)-piridin-2-ol (31,00 g, 149 mmol) se disolvió en acetonitrilo (250 ml), para dar una solución de color café oscuro. Se agregó oxibromuro de fósforo (V) (85 g, 298 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4,5 horas, y entonces se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se apagó vertiendo agua (600 ml) que contenía carbonato ácido de sodio (110 g) con agitación vigorosa. La mezcla de color café oscuro se extrajo con DCM (200 ml, 3 veces), y la fase orgánica se lavó con agua (200 ml), y salmuera (100 ml), se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío, para proporcionar el producto del título como un aceite de color café. ^{1}H-RMN: [400MHz, $CDCl_3$, δ_H 8,87 (1H, d, J = 1,4Hz, ArH), 8,39 (1H, d, J = 1,9Hz, ArH).

Producto intermedio A2: 3-nitro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carbonitrilo

La 2-bromo-3-nitro-5-trifluoro-metil-piridina (10,00 g, 36,87 mmol) se disolvió en tolueno (250 ml) con agitación, para dar una solución de color amarillo pálido. Se agregó bromuro de tetrabutil-amonio (11,90 g, 36,9 mmol), seguido por cianuro de cobre (I) (9,92 g, 111 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de enfriar a RT, la mezcla de reacción se repartió entre agua (750 ml) y EtOAc (750 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (250 ml, 2 veces) y salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío, para proporcionar el producto del título.^{1}H-RMN: [400MHz, DMSO-d_6 δ_H 9,55 (1H, m, ArH), 9,24 (1H, m, ArH)

Producto intermedio A3: Metil-éster del ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico

El 3-nitro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carbonitrilo (6,5 g, 29,9 mmol) se disolvió en EtOAc (150 ml), para dar una solución de color amarillo pálido, y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó paladio al 10% sobre

carbón activado (3,19 g, 2,99 mmol), y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en HCl conc. (45 ml), y se calentó hasta reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta RT, y se concentró al vacío. El sólido se disolvió en MeOH (300 ml), y se agregó ácido sulfúrico (14,4 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 48 horas. La reacción se dejó enfriar hasta RT, entonces se neutralizó mediante la adición de $NaHCO_3$ (ac.) al 10% (600 ml). El producto se extrajo en DCM (200 ml, 3 veces), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), salmuera (50 ml), ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía sobre sílice: Gradiente de eluyente: isohexano (500 ml), EtOAc al 10% en isohexano (1000 ml), EtOAc al 20% en isohexano (1500 ml), para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido ^{1}H-RMN: [400MHz, DMSO-d_6, δ_H 8,13 (1H, d, J = 1,7Hz, ArH), 7,60 (1H, d, J = 1,3Hz, ArH), 7,01 (2H, a, NH_2), 3,85 (3H, s, $ArOCH_3$), m/z 221,1 $[M+H]^+$

Producto intermedio A4: Metil-éster del ácido 3-amino-6-bromo-5-tri-fluoro-metil-piridin-2-carboxílico

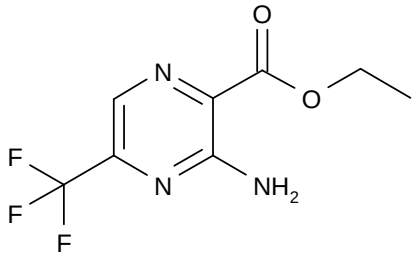
El metil-éster del ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (9,49 g, 43,16 mmol) se suspendió en agua (300 ml). Se agregó ácido sulfúrico (4,60 ml, 86 mmol), seguido por la adición por goteo, durante 30 min, de una solución de bromo (2,222 ml, 43,1 mmol) en ácido acético (29,6 ml, 517 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 18 horas. Se agregaron 100 ml adicionales de agua, seguidos por 0,25 eq. Adicionales de la mezcla de bromo/AcOH (550 µl de bromo en 7,4 ml de AcOH), y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 90 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con 500 ml de agua, y se neutralizó mediante la adición de $NaHCO_3$ sólido (aproximadamente 85 g). La suspensión se extrajo con DCM (300 ml, 3 veces), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ (ac.) saturado (250 ml), agua (250 ml), y salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío. El material crudo se recristalizó a partir de MeOH en ebullición (aproximadamente 300 ml), para dar el producto del título como un sólido de color naranja pálido; m/z 301,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-RMN: [400MHz, DMSO-d_6 δ_H 7,77 (1H, s, ArH), 7,17 (2H, s, NH_2), 3,86 (3H, s, $ArCO_2CH_3$).

Producto intermedio A: Ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico

El metil-éster del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (1,40 g, 4,68 mmol) se suspendió en MeOH (15 ml); se agregó hidróxido de sodio (solución acuosa 2,0 M) (14,04 ml, 28,1 mmol), y la suspensión se agitó a RT durante la noche. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo resultante se disolvió en agua (100 ml), y entonces se acidificó mediante la adición de HCl (ac.) 5,0M. El producto se extrajo en acetato de etilo (75 ml, 2 veces), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (25 ml), se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío, para proporcionar el producto del título como un sólido de color amarillo. ^{1}H-RMN: [400MHz, DMSO-d_6, δ_H 13,24 (1H, s a, CO_2H), 7,74 (1H, s, ArH), 7,17 92H, s a $ArNH_2$). m/z 285,1, 287,1 $[M+H]^+$

Producto intermedio B

Etil-éster del ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico



Producto intermedio B1: Etil-éster del ácido carbamimidoil-nitroso-acético

A una solución de amoníaco 2M en etanol (152 ml, 0,304 mmol) a de 0°C a 5°C, se le agregó etoxi-carbonil-acetimidato de etilo-HCl (25 g, 0,127 mmol), durante 30 min. La reacción se agitó vigorosamente a esta temperatura durante 3 horas, después de lo cual, se agregó una solución de nitrito de sodio en agua (9,63 g, 0,139 mmol), en una sola porción. El Ph de la mezcla se ajustó a un Ph de 6 con la adición de HCl 5N. La mezcla de reacción se dejó agitándose a RT durante la noche. El precipitado de color amarillo formado se filtró al vacío, se lavó con agua, y se secó, para dar el compuesto del título;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO – d_6) δ 10,1 (2H, s a), 7,6 (2H, s a), 4,3 (2H, q), 1,3 (3H, t).

Producto intermedio B2: Etil-éster del ácido amino-carbamimidoil-acético

A una solución de etil-éster del ácido carbamimidoil-nitroso-acético (5,5 g, 31,4 mmol) en etanol/HCl 5M (razón de 1:1, 250 ml), se le agregó Pd/C al 10% (1,3 g). La mezcla de reacción se hidrogenó ($H_{2(g)}$) a baja presión durante 2 noches. El Pd/C se filtró a través de Celite® (material de filtro), y el filtrado se redujo al vacío, para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco. Éste se llevó hasta el siguiente paso como un material crudo.

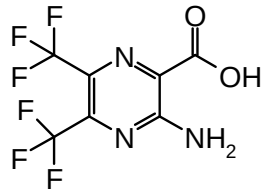
Producto intermedio B: Etil-éster del ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico

A una mezcla de etil-éster del ácido amino-carbamimidoil-acético (2 g, 9,22 mmol), y agua (50 ml), se le agregó una solución acuosa al 20% de aldehído trifluoro-pirúvico (2,32 g, 18,43 mmol). A esta mezcla se le agregó acetato de sodio (5,29 g, 64,52 mmol) (el Ph de la mezcla de reacción fue un Ph de 5). La mezcla de reacción se dejó agitándose a RT durante la noche. El precipitado resultante se filtró al vacío por medio de purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano: EtOAc (gradiente del 0 al 10% de EtOAc), para proporcionar el compuesto del título

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO – d_6) δ 8,4 (1H, s), 7,8 (2H, s a), 4,4 (2H, q), 1,4 (3H, t).

Producto intermedio BA

Ácido 3-amino-5,6-bis-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxílico



Paso 1: 3-amino-5,6-bis-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir de etil-éster del ácido amino-carbamimidoil-acético (producto intermedio B2), y 1,1,1,4,4,4-hexafluoro-butan-2,3-diona, de una manera análoga al producto intermedio B; 10 LCMS Rt = 4,72 minutos, [M+H]+ 304,2/326,1 Método 10minLC_v002.

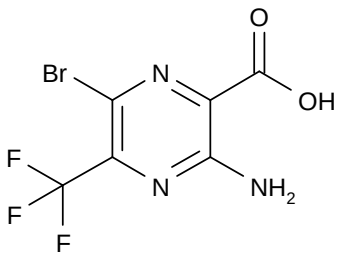
Paso 2: Ácido 3-amino-5,6-bis-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxílico

A una solución con agitación de 3-amino-5,6-bis-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxilato de etilo (300 mg, 0,990 mmol) en EtOH (10 ml), se le agregó por goteo NaOH 2M (0,495 ml, 0,990 mmol), durante 1 min. Después de agitar a RT durante 30 min, la mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml), y el Ph se ajustó a un Ph de 4 mediante la adición de HCl 1M. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml, 2 veces), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ (5 g), se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanquecino;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO – d_6) δ 8,6 – 9,2 (2H, joroba ancha), 7,8 – 8,3 (2H, joroba ancha), 4,4 (2H, q), 1,32 (3H, t).

Producto intermedio C

Ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico



Producto intermedio C1: Etil-éster del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico

A una solución de etil-éster del ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico (producto intermedio B) (30 mg, 0,13 mmol) en ácido acético (5 ml), se le agregó carbonato de sodio (15 mg, 0,14 mmol). A esta mezcla, se le agregó la mitad del contenido de una solución de bromo (7 µl, 0,13 mmol) en ácido acético (5 ml), seguida por la adición de carbonato de sodio ((15 mg, 0,14 mmol). Se agregó la solución de bromo en ácido acético restante, y la mezcla de reacción se dejó agitándose a RT durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua, y el precipitado de color amarillo resultante se filtró al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

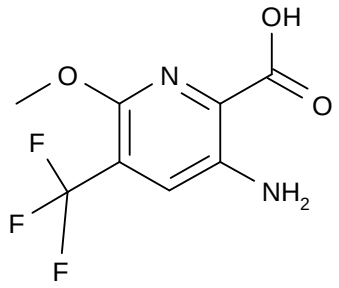
Producto intermedio C: Ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico

A una solución en agitación de etil-éster del ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico (10 g, 31,8 mmol) en etanol (20 ml), se le agregó NaOH 2M (20 ml, 31,8 mmol).

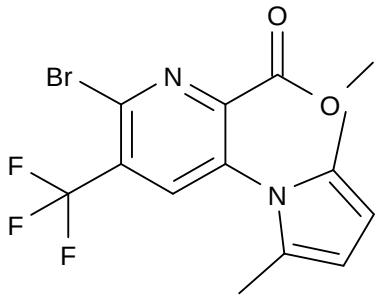
La solución resultante se agitó a RT durante 5 minutos, y se vertió en agua (50 ml). El Ph se ajustó a un Ph de 6 con la adición de HCl 1M. La suspensión resultante se filtró al vacío, se lavó con agua (20 ml), y se secó, para proporcionar el compuesto del título; MS m/z 287$[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO – d_6) δ 7,98 (2H, s).

Producto intermedio D:

Ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico



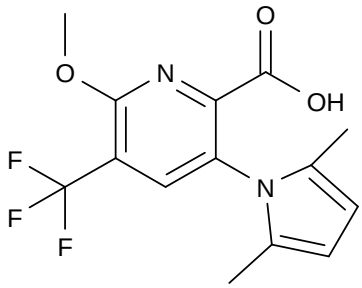
Producto intermedio D1: Metil-éster del ácido 6-bromo-3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico



El metil-éster del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (producto intermedio A4) (2 g, 6,69 mmol) se suspendió en tolueno (8 ml), y se trató con ácido p-toluen-sulfónico (TsOH) (0,115 g, 0,669 mmol), y acetonil-acetona (0,941 ml, 8,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas (utilizando un aparato Dean-Stark), y se dejó enfriar a RT durante la noche. La solución de color rojo oscuro/negra resultante se concentró al vacío, para eliminar el tolueno, y el residuo crudo se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con $NaHCO_3$ (50 ml), se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío, para dar un sólido de color café. La purificación del sólido mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/iso-hexano, proporcionó el compuesto del título; LC-MS Rt = 5,58 min [M+H]+ 377/379 (Método 10minLC_v002).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (1H, s), 7,77 (2H, s), 5,83 (3H, s), 1,90 (6H, s); ^{19}F RMN (400 MHz,DMSO-d_6) δ -62,26 (CF3, s).

Producto intermedio D2: Ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico



El metil-éster del ácido 6-bromo-3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (2 g, 5,30 mmol) se disolvió en MeOH (40 ml), y se trató con NaOH 2M (20 ml), para dar una suspensión, la cual se agitó a RT durante 1 hora, para proporcionar una solución transparente. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo resultante se acidificó a un pH de 1 con HCl 5M. La mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml), y el extracto orgánico se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color café oscuro, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional; LC-MS Rt = 1,50 min [M+H]+ 315,2.1/316,2 (Método 2minLC_v002); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,42-12,61 (COOH, a), 8,25 (1H, s), 5,84 (2H, s), 4,13 (3H, s), 1,97 (6H, s); ^{19}F RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ -62,43 (CF3, s).

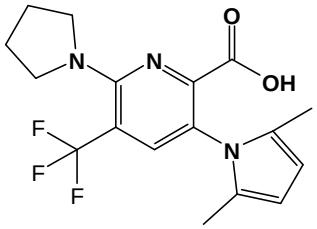
Producto intermedio D: Ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico

El ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (2,1 g, 6,68 mmol) se disolvió en EtOH (40 ml) y agua (20 ml). A esta mezcla se le agregó TEA (2,79 ml, 20,05 mmol), seguida por clorhidrato de hidroxilamina (4,64 g, 66,8 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar a RT, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), y se lavó con HCl acuoso (1M, 100 ml). La fase acuosa se retro-extrajo con EtOAc (100 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío, para proporcionar el producto como un sólido de color naranja. El material se puede utilizar crudo o recristalizado a partir de isohexano-EtOAc (10:1) LC-MS Rt = 1,0 min [M+H]+ 237 (Método 2minLC_v003).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,5 (NH2, a), 7,70 (1H, s), 3,89 (3H, s).

Producto intermedio DA:

Ácido 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluoro-metil)-picolínico



Paso 1: Ácido 6-bromo-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-5-(tri-fluoro-metil)-picolínico

El metil-éster del ácido 6-bromo-3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (1,9 g, 5,04 mmol), y NaOH 2M (2,52 ml, 5,04 mmol) en THF (10 ml), se agitaron a RT durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml), y el pH se ajustó a un pH de 4 mediante la adición de HCl 1M. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml, 2 veces), y la porción orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $MgSO_4$ (5 g), se filtró, y se concentró, para dar el compuesto del título como un sólido de color naranja cristalino; LC-MS Rt = 1,21 min [M+H]+ 363,1 (Método 2minLC_v003).

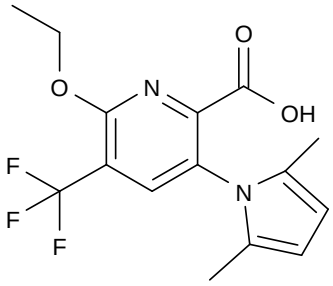
Paso 2: Ácido 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluoro-metil)-picolínico

A una solución con agitación de ácido 6-bromo-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-5-(trifluoro-metil)-picolínico (300 mg, 0,826 mmol) en THF (1 ml), se le agregó pirrolidina (0,136 ml, 1,652 mmol). La solución de color naranja se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre HCl 0,5M (30 ml) y EtOAc (30 ml), y se agitó. La porción orgánica se separó y se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío, para dar un aceite de color rojo. El producto crudo se purificó sobre sílice, eluyendo con el 0 al 40% de EtOAc en iso-hexano, para proporcionar el producto del título;

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,45 (1H, s a), 7,88 (1H, s), 5,74 (2H, s), 3,58 (5 horas, s a), 1,88 - 2,0 (11H, picos no resueltos).

Producto intermedio DB:

Ácido 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-etoxi-5-(trifluoro-metil)-picolínico



Paso 1: 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-picolinato de metilo

El ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (producto intermedio D2) (500 mg, 1,591 mmol) en MeOH (15,91 ml) se trató con H_2SO_4 (0,0424 ml, 0,795 mmol), y la solución se calentó a reflujo durante la noche.

El solvente se eliminó al vacío, y el aceite de color café resultante se neutralizó a un Ph de 7 utilizando bicarbonato de sodio saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano:EtOAc (gradiente del 0 al 10% de EtOAc), proporcionó el compuesto del título como un polvo blanquecino.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,3 (1H, s), 5,8 (2H, s), 4,1 (3H, s), 3,6 (3H, s), 1,9 (6H, s).

Paso 2: 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-hidroxi-5-(trifluoro-metil)-picolinato de metilo

El 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-picolinato de metilo (100 mg, 0,305 mmol) en acetonitrilo (3,05 ml) se trató con KI (202 mg, 1,218 mmol), y cloruro de TMS (0,156 ml, 1,221 mmol), y se calentó a reflujo durante 6 horas. El solvente se eliminó al vacío, y el producto crudo se disolvió en EtOAc (20 ml), y se lavó con agua (10 ml, 2 veces), y salmuera (10 ml), se secó sobre un separador de fases, y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano:EtOAc (gradiente del 0 al 30% de EtOAc), proporcionó el compuesto del título como un polvo de color amarillo. LC-MS Rt = 1,11 min [M+H]+ 315,4 (Método 2minLC_v003).

Paso 3: 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-etoxi-5-(trifluoro-metil)-picolinato de metilo

El 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-hidroxi-5-(trifluoro-metil)-picolinato de metilo (62 mg, 0,168 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) (seco), se trató con EtOH (0,020 ml, 0,335 mmol), y trifenil-fosfina (88 mg, 0,335 mmol), y la solución se agitó. Se agregó por goteo DEAD (0,053 ml, 0,335 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío, y la purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano:EtOAc (gradiente del 0 al 10% de EtOAc) proporcionó el compuesto del título;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,3 (1H, s), 5,8 (2H, s), 4,5 (2H, q), 3,6 (3H, s), 1,9 (6H, s), 1,4 (3H, t).

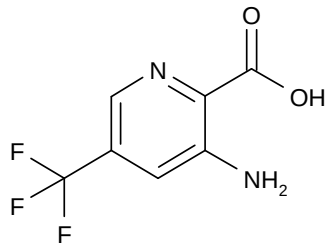
Paso 4: Ácido 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-etoxi-5-(tri-fluoro-metil)-picolínico

El 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-etoxi-5-(trifluoro-metil)-picolinato de metilo (140 mg, 0,409 mmol) se disolvió en THF (2,045 ml). Se agregó NaOH (0,613 ml, 1,226 mmol), y se calentó a reflujo durante 6 horas. El solvente se eliminó al vacío, y la mezcla resultante se diluyó con EtOAc (25 ml), y se acidificó a un Ph de 1 utilizando HCl (5M). La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó utilizando un separador de fases, y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo.

LC-MS Rt = 1,26 min [M+H]+ 329,2 Método 2minLC_v003.

Producto intermedio E:

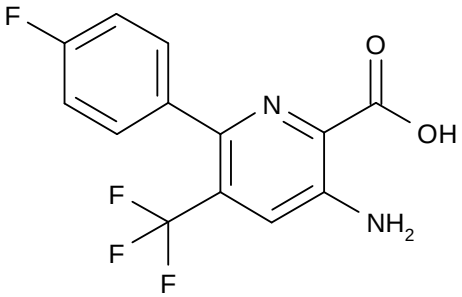
Ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico



A una solución con agitación del metil-éster del ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (producto intermedio A3) (1 g, 4,54 mmol) en MeOH (20 ml), se le agregó NaOH 2M (0,182 g, 4,54 mmol). La solución de color naranja se agitó a RT durante 1 min, y entonces se agregó a agua (10 ml). La solución se acidificó a un pH de 1 con la adición de HCl 1M, y el producto se extrajo con EtOAc (150 ml). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color naranja; LC-MS Rt = 0,82 min [M+H]+ 207,1 (Método 2minLC_v002); ^{1}H RMN (400MHz, DMSO - d_6) δ 13,9 (1H, joroba ancha), 8,11 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,08 (2H, joroba ancha) (traza de EtOAc presente pero se correlaciona con la estructura propuesta).

Producto intermedio G:

Ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico

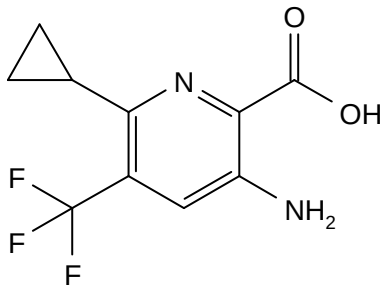


Una mezcla que comprendía ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (producto intermedio A) (1 g, 3,51 mmol), ácido 4-fluoro-fenil-borónico (0,736 g, 5,26 mmol), y dicloruro de 1,1'-bis-(difenil-fosfonio)-ferroceno-paladio (0,286 g, 0,351 mmol), y Cs_2CO_3 1,0M (3,3 ml) en THF (10 ml), se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de enfriar a RT, la mezcla se repartió entre DCM (100 ml) y NaOH 1 M (100 ml, 2 veces). La fase acuosa se acidificó con HCl 5M, y la solución lechosa resultante se extrajo en DCM (100 ml, 2 veces). La porción orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío, para proporcionar el producto como un aceite crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre un cartucho de sílice, eluyendo con un gradiente de DCM:MeOH a partir del 0% al 10% de MeOH, para proporcionar el producto del título como un sólido de color amarillo pálido;

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400MHz) δ 12,9 (1H, s a, COOH), 7,7 (1H, s, CH, Ar-H), 7,4 (2H, m, Ar-H), 7,25 (2H, m, Ar-H), 7,1 (2H, s a, NH2).

Producto intermedio GA:

Ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-(trifluoro-metil)-picolínico



Paso 1: Ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-(trifluoro-metil)-picolínico

Un vial para microondas se cargó con metil-éster del ácido amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (producto intermedio A4) (0,5 g, 1,754 mmol), ácido ciclopropil-borónico (0,753 g, 8,77 mmol), y dicloruro de 1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno-paladio (0,143 g, 0,175 mmol). La mezcla se absorbió como una solución en THF (6 ml), y se purgó con N_2, se selló, y se calentó utilizando radiación de microondas a 150°C durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® (material de filtro), y se lavó a través del mismo con EtOAc (20 ml). El filtrado se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron, y la porción orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío.

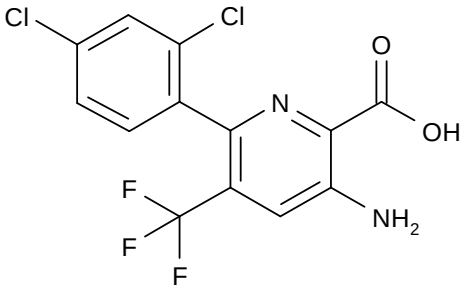
El material crudo se absorbió en EtOAc (20 ml), se secó, y se cargó sobre sílice (de 2 a 3 g). El material entonces se purificó sobre el Sistema Combiflash Rf Teledyne ISCO, con el 100% de isohexano al 60% de EtOAc:isohexano, para proporcionar un material semi-puro, el cual se utilizó sin purificación adicional.

Paso 2: Ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-(trifluoro-metil)-picolínico

A una solución con agitación de ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-(trifluoro-metil)-picolínico (472 mg, 1,814 mmol) en THF (10 ml), se le agregó NaOH 2M (10 ml, 20,00 mmol). La solución de color naranja se agitó a RT durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml), y el pH se ajustó a un pH de 6 con la adición de HCl 1M. El producto se extrajo con EtOAc (50 ml), y la porción orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título como un aceite de color rojo/naranja. LC-MS Rt = 1,10 min [M+H]+ 247,1 (Método 2minLC_v003);

Producto intermedio H

Ácido 3-amino-6-(2,4-dicloro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico



Producto intermedio H1: Metil-éster del ácido 3-amino-6-(2,4-dicloro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico

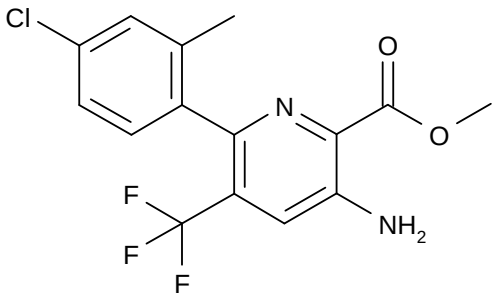
El metil-éster del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (producto intermedio A4) (3 g, 10,03 mmol), ácido 2,4-dicloro-fenil-borónico (2,297 g, 12,04 mmol), fosfato de potasio (4,26 g, 20,06 mmol), y Fibrecat® 1034A (Johnson Matthey, complejo de paladio soportado por polímero) (500 mg, 10,03 mmol), se suspendieron en tolueno (50 ml), y agua (15 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 110°C bajo agitación vigorosa durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta RT, y se agregó EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (15 ml). Se agregó MP-TMT (trimercapto-triazina enlazada con poliestireno macroporoso, 3 g, Polymern labs), y se agitó durante 1 hora a RT. Se agregó $MgSO_4$, y la suspensión se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y la purificación del residuo mediante cromatografía en fase inversa (columna C18 de 130 g), eluyendo con agua/MeOH, proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco; LS-MS Rt = 1,55 min [M+H]+ 365 (Método 2minLC_v002).

Producto intermedio H: Ácido 3-amino-6-(2,4-dicloro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico

El metil-éster del ácido 3-amino-6-(2,4-dicloro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (0,9 g, 2,465 mmol) se suspendió en MeOH (15 ml), y se agregó NaOH 2M (2,465 ml, 4,93 mmol) con agitación. Se agregó 1,4-dioxano (15,00 ml), y la solución se dejó reposar a RT durante la noche. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo resultante se disolvió en agua (10 ml), y se acidificó cuidadosamente a un pH de 4 con la adición lenta de HCl 2M (2 ml) con agitación. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml), y la porción orgánica se lavó con salmuera, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (columna C18 de 130 g), eluyendo con agua/MeOH, para proporcionar el compuesto del título; LS-MS Rt = 1,57 min [M+H]+ 351,0 (Método 2minLC_v002).

Producto intermedio I

Metil-éster del ácido 3-amino-6-(4-cloro-2-metil-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico



Este compuesto se preparó a partir del metil-éster del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (producto intermedio A4), y ácido 4-cloro-2-metil-fenil-borónico, de una manera análoga al producto intermedio H; LC-MS Rt =1,53 min, [M+H]+ 331 (Método 2minLC_v002).

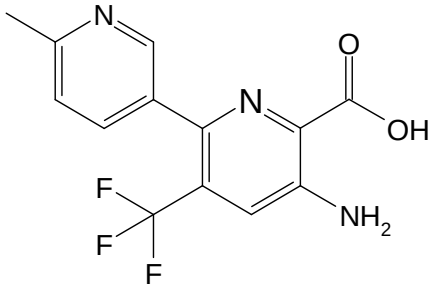
Producto intermedio J

2-amino-metil-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

A una mezcla agitada de una solución de amonio al 35% (1 ml), y dietil-éter (1 ml), se le agregó por goteo 3,3,3-trifluoro-2-(trifluoro-metil)-1,2-propenóxido (500 mg, 2,78 mmol), y la mezcla de reacción se dejó agitándose a RT durante 3 horas. La mezcla de reacción se separó, y la capa acuosa se extrajo con dietil-éter (3 ml, 2 veces). Las porciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío, para dar un sólido cristalino de color blanco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,20 (ancho), 3,30 (ancho), 3,15 (s), 3,02 (s), 2,50 (s, DMSO). ^{19}F RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ -85 (CF3), -84,5 (CF3).

Producto intermedio K

Ácido 5-amino-6'-metil-3-(trifluoro-metil)-2,3'-bipiridin-6-carboxílico



Producto intermedio K1: Metil-éster del ácido 5-amino-6'-metil-3-trifluoro-metil-[2,3']-bipiridinil-6-carboxílico

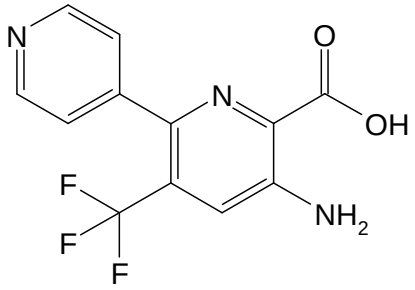
Este compuesto se preparó a partir del metil-éster del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (producto intermedio A4), y ácido 2-metil-piridin-5-borónico, de una manera análoga al ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (producto intermedio G); LC-MS Rt 0,96 min [M+H]+ 312 (Método 2minLC_v002); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,69 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,10 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,52 (3H, s).

Producto intermedio K: Ácido 5-amino-6'-metil-3-(trifluoro-metil)-2,3'-bipiridin-6-carboxílico

Este compuesto se preparó a partir del metil-éster del ácido 5-amino-6'-metil-3-trifluoro-metil-[2,3']-bipiridinil-6-carboxílico de una manera análoga al metil-éster del ácido 3-amino-6-(4-cloro-2-metil-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (producto intermedio I); LC-MS Rt 0,90 min; [M+H]+ 298 (Método 2minLC_v002); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (1H, ancho), 8,45 (1H, s), 7,72 (2H), 7,32 (1H, d), 7,12 (2H, ancho), 2,51 (3H).

Producto intermedio KA

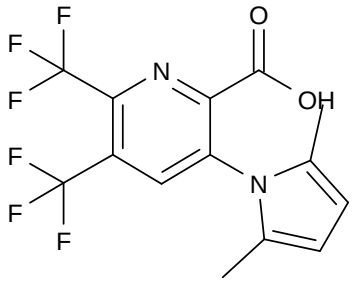
Ácido 5-amino-3-(trifluoro-metil)-2,4'-bipiridin-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al producto intermedio K, utilizando el ácido borónico apropiado en el Paso 1; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00 (1H, ancho), 8,65 (2H, d), 7,65 (1H, s), 7,43 (2H, d), 7,18 (2H, ancho).

Producto intermedio M

Ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico



Producto intermedio M1: Metil-éster del ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico

Una mezcla agitada de KF (2,12 g, 5,62 mmol), y CuI (0,490 g, 8,43 mmol) se calentó en un vial para microondas sellado de 10,0 a 20,0 ml al vacío, hasta que empezó a aparecer un color verdoso claro. El vial se colocó entonces bajo nitrógeno para enfriarse. Entonces se agregó una solución del metil-éster del ácido 6-bromo-3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (producto intermedio D) (2,64 ml, 16,86 mmol) en DMF seca/NMP seca 1:1 (14 ml), seguida por TMS-CF_3 (2,64 ml, 16,86 mmol). Luego se utilizó un septo nuevo para sellar el vial, y la mezcla de reacción se calentó utilizando radiación de microondas con agitación a 100°C durante 3 horas, y se dejó enfriar. La mezcla se agregó a una solución de NH_3 5M (50 ml), y entonces se extrajo con dietil-éter (50 ml, 4 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de NH_3 5M (20 ml, 3 veces), HCl 1M (50 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml, 2 veces), salmuera (50 ml), se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío, para dar un aceite de color café. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano / EtOAc, del 0 al 10%, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color naranja; LC-MS Rt 1,37 min; MS m/z 367,1 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

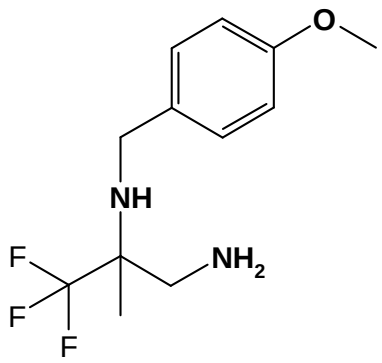
Producto intermedio M: Ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5,6-bis-tri-fluoro-metil-piridin-2-carboxílico

A una solución agitada del metil-éster del ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (1,28 g, 3,49 mmol) en MeOH (25 ml), se le agregó NaOH 1M (7 ml, 6,99 mmol), y la mezcla de reacción se dejó agitándose a RT durante 30 min. El solvente se eliminó al vacío, y se agregó agua (20 ml) al residuo restante. El pH se ajustó a un pH de 4/5 mediante la adición de HCl 1M. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml, 3 veces), y los

extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron ($MgSO_4$), se concentraron al vacío, y se secaron en un horno de vacío (50°C) durante la noche, para dar el producto del título crudo como un sólido de color naranja, el cual se utilizó sin purificación adicional; LC-MS: Rt 1,23 min; MS m/z 353,1 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

Producto intermedio N

3,3,3-trifluoro-N2-(4-metoxi-bencil)-2-metil-propan-1,2-diamina



Paso 1: 1-(4-metoxi-fenil)-N-(1,1,1-trifluoro-propan-2-iliden)-metanamina

A una solución con agitación de trifluoro-acetona (7,75 g, 69,2 mmol) en dietil-éter (60 ml) a -40°C, se le agregaron 4-metoxi-bencil-amina (9,49 g, 69,2 mmol), y trietil-amina (14 g, 138 mmol) en dietil-éter (40 ml). Se agregó por goteo una mezcla enfriada (0°C) mezcla de $TiCl_4$ (6,56 g, 34,6 mmol) en hexano (40 ml) durante 10 min, y la mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 20 min, y se agitó a 50°C durante 2,5 horas. El precipitado inorgánico se retiró mediante filtración, y se lavó con dietil-éter. El filtrado se concentró al vacío, para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0% al 25% de EtOAc en isohexano, proporcionó el producto del título.

Paso 2: 3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxi-bencil-amino)-2-metil-propano-nitrilo

A una solución enfriada (0°C) de 1-(4-metoxi-fenil)-N-(1,1,1-trifluoro-propan-2-iliden)-metanamina (4,41 g, 19,07 mmol) en DCM (100 ml), se le agregó ciano-trimetil-silano (2,84 g, 28,6 mmol), y bromuro de magnesio. La mezcla se agitó a RT durante 90 horas, y entonces se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (200 ml). Después de agitar a RT durante 1 hora, la fase orgánica se separó, se lavó con una porción adicional de $NaHCO_3$ saturado (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

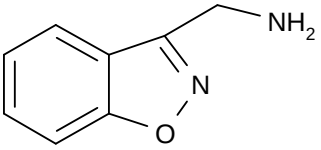
Paso 3: 3,3,3-trifluoro-N2-(4-metoxi-bencil)-2-metil-propan-1,2-diamina

A una solución enfriada (0°C) de 3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxi-bencil-amino)-2-metil-propano-nitrilo (1,5 g, 5,81 mmol) en dietil-éster seco (50 ml), se le agregó $LiAlH_4$ (11,62 ml de una solución 2M en THF), y la mezcla resultante se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se hidrolizó mediante la adición sucesiva de KOH al 15% en agua, y agua. El precipitado resultante se filtró sobre Celite® (material de filtro), y la porción orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el producto del título; ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,97 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,60 (1H, s), 3,97 (3H, s), 3,77 (1H, m), 3,56 (1H, m), 1,37 (3H, s)

LC-MS: Rt 3,22 min; MS m/z 412,3 [M+H]+; Método 10minLC_v003.

Producto intermedio O

Benzo-[d]-isoxazol-3-il-metanamina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de Pigini, Maria; Giannella, Mario; Gualtieri, Fulvio; Melchiorre, Carlo; Bolle, Paola; Angelucci, Luciano. Analogs with a 1,2-benzisoxazole nucleus of biologically active indole derivatives. III. Tryptamine and gramine isosteres. European Journal of Medicinal Chemistry (1975), 10(1), 29-32 (compuesto 11, páginas 31-32).

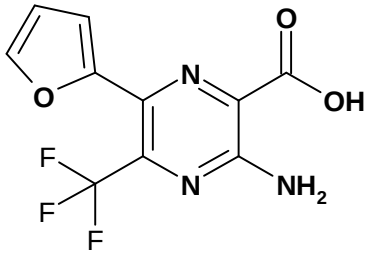
Producto intermedio P

3-amino-6-(oxazol-2-il)-5-(trifluoro-metil)-picolinato de metilo

Una solución del metil-éster del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (producto intermedio A4) (500 mg, 1,672 mmol), 2-(tributil-estannil)-oxazol (0,704 ml, 3,34 mmol), y tetrakis-(trifenil-fosfina)-paladio (0) (193 mg, 0,167 mmol) en dioxano (10 ml), se calentó a reflujo durante 13 horas. Después de enfriar a RT durante 8 horas, el solvente se evaporó y el residuo resultante se trituró con metanol caliente para retirar una impureza sólida de color amarillo. El material crudo restante se utilizó sin purificación adicional. LC-MS: Rt 0,95 min; MS m/z 288 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

Producto intermedio PA

Ácido 3-amino-6-furan-2-il-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico



Paso 1: Ácido 3-amino-6-furan-2-il-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico

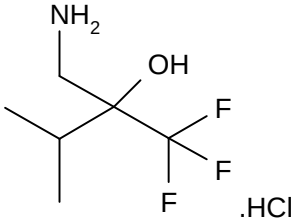
El compuesto del título se preparó a partir del etil-éster del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico (producto intermedio C1), y tributil-estaño-2-furil-estannano de una manera análoga al 3-amino-6-(oxazol-2-il)-5-(trifluoro-metil)-picolinato de metilo (producto intermedio P)

Paso 2: Ácido 3-amino-6-furan-2-il-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-amino-6-furan-2-il-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico y NaOH 6M, de una manera análoga al ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico (producto intermedio C, paso final).

Producto intermedio Q

Cloruro de 2-hidroxi-3-metil-2-(trifluoro-metil)-butan-1-aminio



Paso 1: 1,1,1-trifluoro-3-metil-2-(nitro-metil)-butan-2-ol

Una solución enfriada (0°C) de hidróxido de litio (0,048 g, 2,015 mmol) en agua (20 ml) se agitó y se trató con nitro-metano (1,23 g, 20,15 mmol), 1,1,1-trifluoro-3-metil-butan-2-ona (3,11 g, 22,17 mmol), cloruro de cetil-trimetil-amonio (0,871 g, 2,72 mmol), y $MgSO_4$ (0,485 g, 4,03 mmol). La suspensión de color blanco se agitó a 0°C durante 1 hora, y entonces a RT durante 2 días. La mezcla bifásica resultante se separó, y la capa inferior más densa se recolectó y se disolvió en dietil-éter (30 ml). La mezcla se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío, para dar un aceite de color amarillo pálido. El aceite se absorbió en dietil-éter (10 ml), y se pasó a través de un cartucho SCX-2 previamente empacado, eluyendo con el 100% de dietil-éter. El filtrado se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 4,74 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,29 (1H, s), 2,29 (1H, m), 1,1 (6H, dos juegos de dobletes no resueltos)

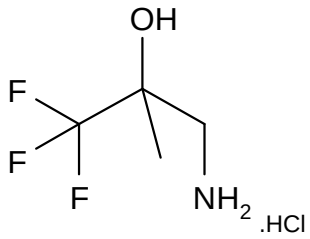
Paso 2: Cloruro de 2-hidroxi-3-metil-2-(trifluoro-metil)-butan-1-aminio

A una solución de 1,1,1-trifluoro-3-metil-2-(nitro-metil)-butan-2-ol (753 mg, 3,74 mmol) en EtOH (10 ml) en un recipiente de hidrogenación de vidrio a presión media de 25 ml bajo N_2, se le agregó Pd sobre carbono al 10% (39,8 mg, 0,374 mmol). El recipiente se purgó con N_2, seguido por H_2 (22,64 mg, 11,23 mmol) a una presión de 5 bar, y se agitó a RT durante 6 días. La mezcla se filtró a través de Celite®, y se lavó a través del mismo con EtOH (30 ml), seguido por DCM (10 ml). El filtrado se concentró al vacío, para dar un aceite incoloro. El producto crudo se absorbió en metanol (20 ml), y se trató con una solución de HCl 1,25M en metanol. La solución incolora resultante se agitó a RT durante 1 hora, y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

^{1}H RMN (400MHz, DMSO - d_6) δ 8,04 (3H, pico ancho), 6,74 (1H, s), 3,58 (pico ancho), 3,6 (2H, m), 2,12 (1H, m), 0,99 (6H).

Producto intermedio R

Clorhidrato de 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol



Paso 1: 1,1,1-trifluoro-2-metil-3-nitro-propan-2-ol

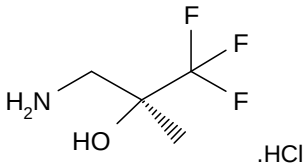
Al LiOH (0,193 g, 8,06 mmol) en un matraz de fondo redondo, de 3 bocas, se le agregaron agua (25 ml), nitro-metano (3,76 ml, 81 mmol), y trifluoro-acetona (7,95 ml, 89 mmol). Se agregaron cloruro de cetil-trimetil-amonio (3,8 g, 10,88 mmol), y $MgSO_4$ (1,9 g, 16,12 mmol), y la solución de color amarillo resultante se agitó a 20-25°C durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió en dietil-éter (120 ml), y se lavó con agua (200 ml, 3 veces), y salmuera (100 ml, 1 vez). La porción orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un líquido de color amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4,7 (1H d), δ 4,5 (1H, d), δ 3,7 (1H, ancho), δ 1,6 (3H, s).

Paso 2: Clorhidrato de 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol

Se agregó Pd/C (1 g) a un recipiente de vidrio de 200 ml. Se agregó etanol (50 ml, seco), con precaución, bajo una atmósfera de CO_2. Se disolvió 1,1,1-trifluoro-2-metil-3-nitro-propan-2-ol (10 g, 57,8 mmol) en etanol (50 ml, seco), y se agregó al recipiente de vidrio. La mezcla de reacción se puso bajo una presión positiva de hidrógeno (5 bar) a RT, y se hidrogenó durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® (material de filtro), y se lavó con un exceso de etanol. El solvente se eliminó al vacío, para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se disolvió en MeOH (50 ml), y se trató por goteo con HCl (1M) en MeOH (30 ml). La solución se dejó agitándose durante 30 minutos y se concentró al vacío, destilándose azeotrópicamente con MeCN, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco ceroso; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,3 (3H, ancho s), 6,9 (1H, ancho), 3,0 (2H, q), 1,4 (3H, s).

Producto intermedio RA

(S)-clorhidrato de 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol



Paso 1: 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil-carbamato de bencilo

A una suspensión con agitación de clorhidrato de amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol (producto intermedio R) (1,5 g, 8,35 mmol) en DCM (50 ml), se le agregó TEA (93,54 g, 35,0 mmol), seguida por 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il-carbonato de bencilo (1,983 g, 7,96 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 6 horas, y entonces se diluyó con agua. La porción orgánica se separó utilizando un separador de fases, y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 70% de EtOAc en iso-hexano, proporcionó el producto del título; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34 (6H, m), 5,98 (1H, s), 5,05 (2H, s), 3,31 (1H, m), 3,18 (1H, m), 1,21 (3H, s) LC-MS: Rt 1,05 min; MS m/z 278,1 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

Paso 2: Separación de enantiómeros de 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil-carbamato de bencilo

El 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil-carbamato de bencilo (1,7 g) se disolvió en 2-propanol (10 ml), y se purificó utilizando las siguientes condiciones cromatográficas:

Fase móvil: 10% de 2-propanol / 90% de CO_2

Columna: 2 x Chiralcel OJ-H, 250 x 10 mm de diámetro interno, 5 μm (columnas acopladas en serie).

Detección: UV a 220 nm.

Velocidad de flujo: 10 ml/min

Concentración de la muestra: 1,7 g en 10 ml de 2-propanol

Volumen de inyección: 75 μl

Primer pico eluido: Rt = 6,94 minutos (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil-carbamato de bencilo

Segundo pico eluido: Rt = 8,04 minutos (S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil-carbamato de bencilo (Estereoquímica confirmada mediante el análisis del compuesto final preparado por medio de los siguientes pasos).

Paso 3: (S)-clorhidrato de 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol

Una mezcla que comprendía (S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil-carbamato de bencilo en EtOH (165 ml) se bombeó a través de un H-Cube (reactor de hidrogenación, de 1 a 2 ml/min, presión de 1 bar, RT) durante 8 horas utilizando un cartucho de catalizador de paladio sobre carbono al 10%. Se agregó HCl 1,25 M en metanol (130 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. El solvente se eliminó al vacío, destilándose azeotrópicamente con MeCN, para proporcionar el producto del título como un polvo de color blanco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,3 (3H, ancho), 6,8 (1H, s), 3,0 (2H, s), 1,5 (3H, s).

De una manera alternativa, el 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol racémico se puede resolver en los enantiómeros separados mediante recristalización o bien con ácido(S)-mandélico o bien con ácido L-tartárico en isopropanol o etanol.

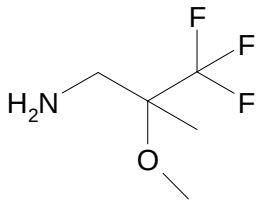
Producto intermedio S

2-amino-metil-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

El 3,3,3-trifluoro-2-(trifluoro-metil)-1,2-propenóxido (1 g, 5,55 mmol), se agregó a una solución agitada de amoníaco acuoso (0,88 g/ml, 3 ml), y dietil-éter (3 ml). La solución incolora resultante se agitó a RT durante 3 horas. La mezcla bifásica se separó, y la porción acuosa se extrajo adicionalmente con dietil-éter (5 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío, (sin calentamiento), para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino de color blanco, el cual se utilizó sin purificación adicional; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) señales no asignadas δ 4,20 (ancho), 3,15 (s).

Producto intermedio T

3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metil-propan-1-amina



Paso 1: 2-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-isoindolin-1,3-diona

Una mezcla que comprendía 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil-amonio (0,9g), anhídrido ftálico (1,039 g), y DIPEA (2,188 ml) en cloroformo (30 ml), se calentó a 70°C durante 5 horas. Después de enfriar hasta RT, la mezcla se lavó con agua y se pasó a través de un separador de fases. La fase orgánica se redujo hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo en el 0% al 30% de iso-hexano:EtOAc, para dar el producto del título; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,92 (2H, m), 7,85 (2H, m), 3,95 (2H, m), 1,36 (3H, s).

Paso 2: 2-(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metil-propil)-isoindolin-1,3-diona

A una solución en agitación de 2-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-isoindolin-1,3-diona (250 mg, 0,915 mmol) a 0°C en THF (8 ml), se le agregó NaH (80 mg, 2 mmol). Después de 30 min, se agregó yoduro de metilo (1,299 g, 9,15 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitándose en un baño de hielo, y se dejó calentar hasta 25°C durante 3,5 horas. La reacción se apagó con NH_4Cl saturado, y la mezcla se extrajo con DCM. El extracto orgánico se separó utilizando un separador de fases, y la purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo en el 0% al 30% de iso-hexano:EtOAc, proporcionó el producto del título; ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,91 (2H, m), 7,85 (2H, m), 3,97 (2H, m), 3,44 (3H, s), 1,42 (3H, s); LC-MS: Rt 1,17 min; MS m/z 288,10 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

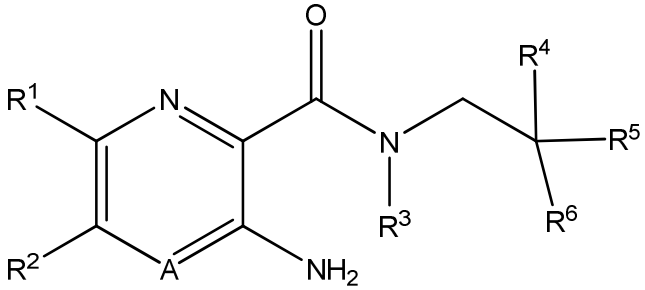
Paso 3: 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metil-propan-1-amina

Una mezcla que comprendía 2-(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metil-propil)-isoindolin-1,3-diona (272 mg, 0,95 mmol), e hidrazina (0,033 ml, 1,045 mmol) se agitó a 75°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta RT, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío, para proporcionar el producto del título, el cual se utilizó sin purificación adicional (no hay datos de caracterización disponibles).

A partir de lo anterior, se apreciará que, aunque se han descrito las realizaciones específicas de la invención en la presente para propósitos de ilustración, se pueden hacer diferentes modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención. De conformidad con lo anterior, la invención no está limitada excepto por las reivindicaciones adjuntas.

Realizaciones/cláusulas de consistencia

Realización 1: Un compuesto de acuerdo con la fórmula I:



I

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

A es N o CR^{4a};

R^1 es H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono; alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; halógeno; $SO_2NR^8R^9$; SO_2R^{10}; S-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; S-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; CN; $NR^{11}R^{12}$; $CONR^{13}R^{14}$; $NR^{13}SO_2R^{15}$; $NR^{13}C(O)R^{15}$ y CO_2R^{15}, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

R^2 es halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^3, R^4 y R^{4a} son cada uno independientemente H o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono; alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; OH; CN; halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-CO_2R^{15}, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, y -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^5 y R^6 son cada uno independientemente un grupo de la fórmula:

$$-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18};$$

o

R^5 y R^6 son cada uno independientemente un grupo de la fórmula:

$$-(CH_2)_m-OR^4;$$

o

R^4 y R^5 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo carbocíclico de 3 a 8 miembros; o

R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo carbocíclico de 5 a 8 miembros o un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

R^4, R^5 y R^6 no pueden ser todos iguales;

m es 0, 1, 2 ó 3;

R^8, R^{11}, R^{13} y R^{17} son cada uno independientemente H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono o -(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R^9, R^{10}, R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{16} y R^{18} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono; alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

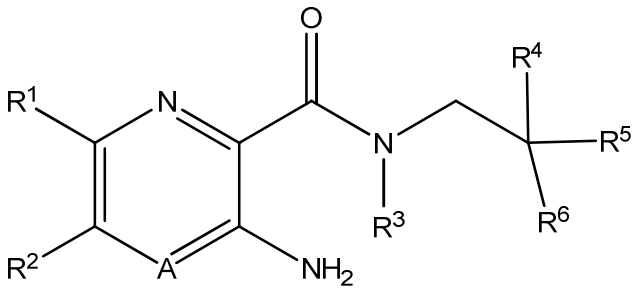
R^8 y R^9, R^{11} y R^{12}, R^{13} y R^{14}, y R^{17} y R^{18}, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halógeno, o un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)NH_2$, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o $C(O)N(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})_2$; o

R^{19} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que incluye uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; $S(O)_2$-arilo; $S(O)_2$-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes de arilo y heterocíclico están ellos mismos opcionalmente sustituidos con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Realización 2: El compuesto de la fórmula I:



I

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

A es N o CR^{4a};

R^1 es H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono; alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; halógeno; $SO_2NR^8R^9$; SO_2R^{10}; S-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; S-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; CN; $NR^{11}R^{12}$; $C(O)NR^{13}R^{14}$; $NR^{13}SO_2R^{15}$; $NR^{13}C(O)R^{15}$, CO_2R^{15}, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

R^2 es halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^3 y R^{4a} son cada uno independientemente H o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^5 es $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_m-OR'$; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-CO_2R^{15}; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono o -grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde el -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, y -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; OH; CN; halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde el cicloalquilo, cicloalquenilo, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, y -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^6 es H, y R^5 es $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_m-OR'$, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-CO_2R^{15}, en donde los grupos -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, y -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^4 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo carbocíclico de 3 a 8 miembros; o

R^4 y R^5 forman juntos un grupo oxo (C=O), y R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos arilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están enlazados, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^4 y R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

R' es H, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

m es 0, 1, 2 ó 3;

R^8, R^{11}, R^{13} y R^{17} son cada uno independientemente H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono o -(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R^9, R^{10}, R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{16} y R^{18} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono; alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes Z; o

R^8 y R^9, R^{11} y R^{12}, R^{13} y R^{14}, y R^{17} y R^{18}, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halógeno, o un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)NH_2$, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o $C(O)N(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})_2$; o

R^{19} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que incluye uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; $S(O)_2$-arilo; $S(O)_2$-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes de arilo y heterocíclico están ellos mismos opcionalmente sustituidos con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Realización 3: El compuesto de acuerdo con la realización 1 ó 2, en donde:

R^1 es H; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; halógeno; arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; o $-NR^{11}R^{12}$, en donde los grupos arilo y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z.

Realización 4: El compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 3, en donde:

R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Realización 5: El compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 4, en donde:

R^1 es $-CH_3$ o CF_3.

Realización 6: El compuesto de acuerdo con la realización 1, 2 ó 3, en donde:

R^1 es alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Realización 7: El compuesto de acuerdo con la realización 1, 2, 3 ó 6, en donde:

R^1 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ u $-OCF_3$.

Realización 8: El compuesto de acuerdo con las realizaciones 1, 2 ó 3, en donde R^1 es arilo, en donde arilo es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z.

Realización 9: El compuesto de acuerdo con la realización 1, 2, 3 u 8, en donde R^1 es 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-metil-fenilo, o 2,4-dicloro-fenilo.

Realización 10: El compuesto de acuerdo con la realización 1, 2 ó 3, en donde R^1 es piridilo, oxazol, pirrolidina o pirazol, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z.

Realización 11: El compuesto de acuerdo con la realización 1, 2, 3 ó 10, en donde R^1 es 1-metil-4-piridilo, oxazol-2-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, o pirrolidin-1-ilo.

Realización 12: El compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 11, en donde R^1 es Br, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-metil-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 1-metil-4-piridilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, o pirrolidin-1-ilo.

Realización 13: El compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 12, en donde R^5 proporciona un heteroátomo alejado dos átomos de carbono a partir del nitrógeno de amida, en donde el heteroátomo es oxígeno o nitrógeno.

Realización 14: El compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 13, en donde:

R^4 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^5 es alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_m-OR'$, u OH;

R' es H, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

m es 0, 1 ó 2;

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; OH; CN; halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos arilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^4 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo carbocíclico de 3 a 8 miembros; o

R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están enlazados, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H; o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Realización 15: El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde:

R^3 es H;

R^4 es H o Me;

R^{4a} es H;

R^5 es $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_m-OR'$; u OH;

m es 0 ó 1;

R' es H;

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o

R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; y

R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H; o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Realización 16: El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde:

R^3 es H;

R^4 es H o Me;

R^{4a} es H;

R^5 es $-NR^{17}R^{18}$; u OH;

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o

R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; y

R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H; o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Realización 17: El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde:

R^3 es H;

R^4 es H o Me;

R^{4a} es H;

R^5 es $-NR^{17}R^{18}$; u OH;

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y

R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H; o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Realización 18: El compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 13, en donde:

R^3 es H;

R^{4a} es H;

R^4 y R^5 forman un grupo oxo;

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; fenilo; o un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos fenilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z.

Realización 19: El compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 13 ó 18, en donde:

R^3 es H;

R^{4a} es H;

R^4 y R^5 forman un grupo oxo;

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

Z es independientemente OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, OR^{19}, CN, o halógeno;

R^{19} es H; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde todos los alquilos están opcionalmente sustituidos con halógenos.

Realización 20: El compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 13 ó 18 a 19, en donde:

R^3 es H;

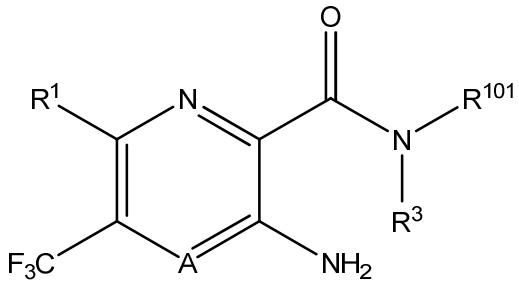
R^{4a} es H;

R^4 y R^5 forman un grupo oxo;

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

Z es independientemente, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halógeno.

Realización 21: El compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 13, en donde el compuesto está representado por la fórmula II:

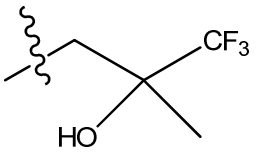


II

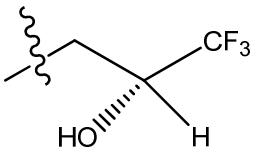
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

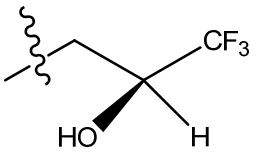
R^{101} se selecciona a partir de los siguientes:



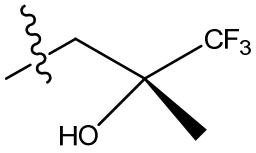
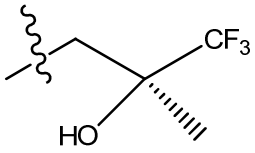
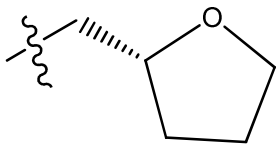
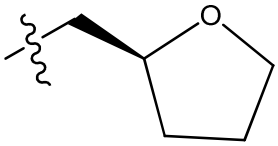
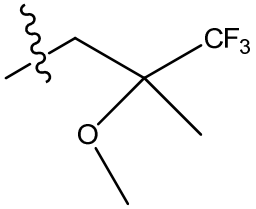
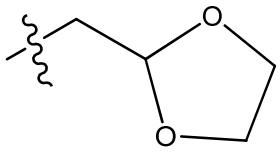
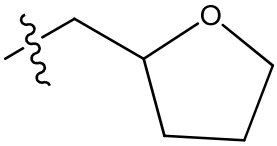
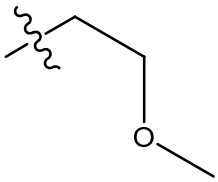
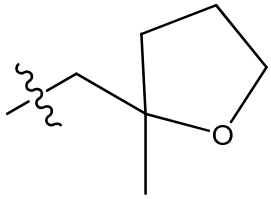
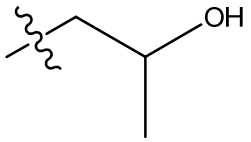
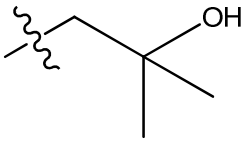
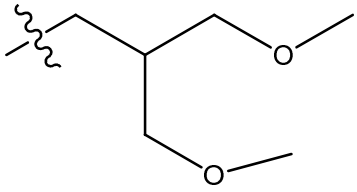
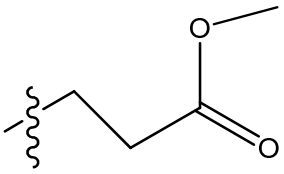
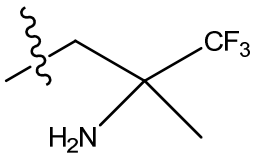
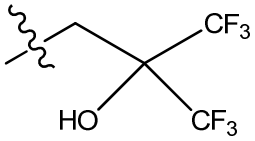
,

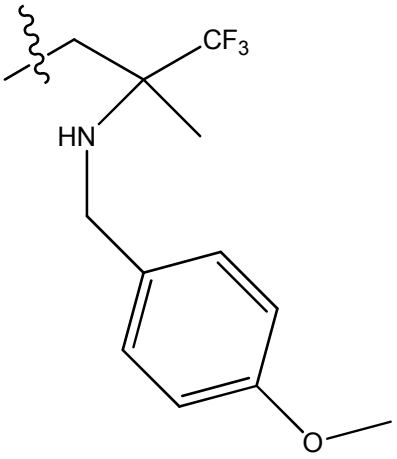


,

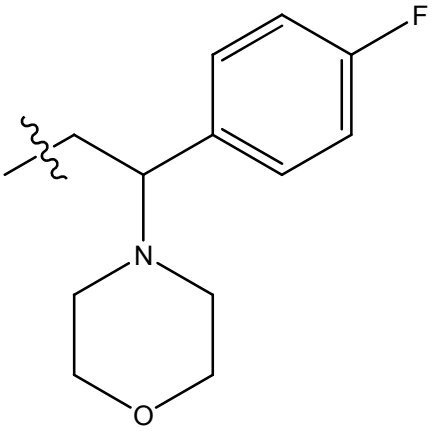


,

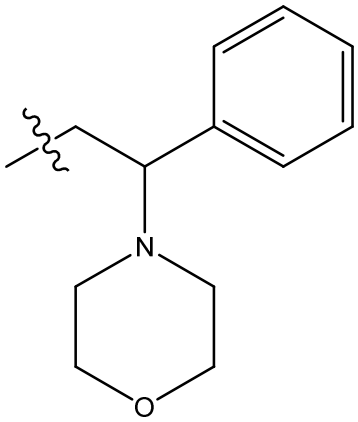

CF3
HO
,

CF3
HO
,

O
,

O
,

CF3
O
,

O
O
,

O
,

O
,

O
,

OH
,

OH
,

O
O
,

O
O
,

CF3
H2N
,

CF3
HO
CF3
,


CF3
HN
O

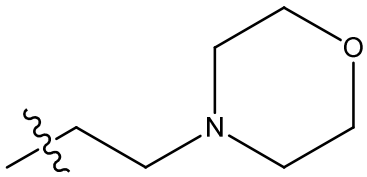
,


F
N
O

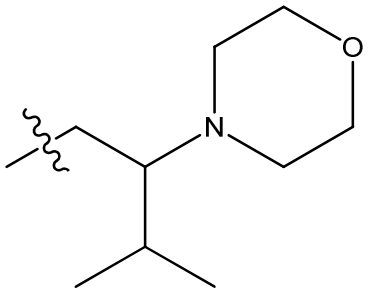
,


N
O

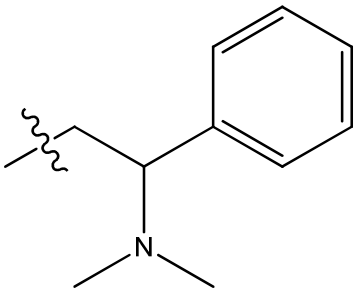
,


O
N

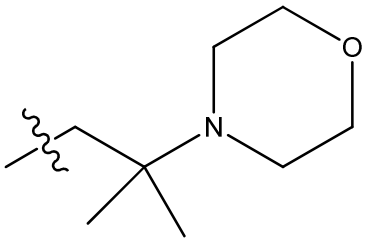
,


O
N

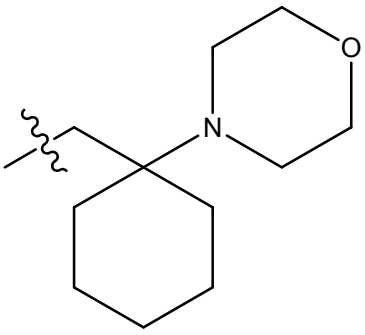
,


N

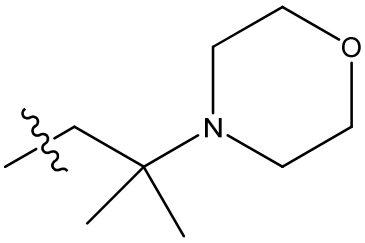
,


O
N

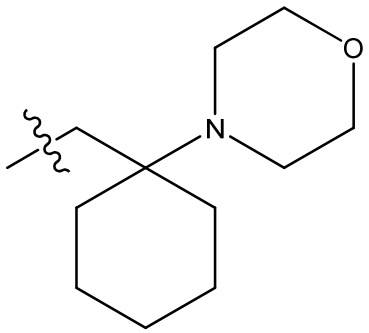
,


O
N

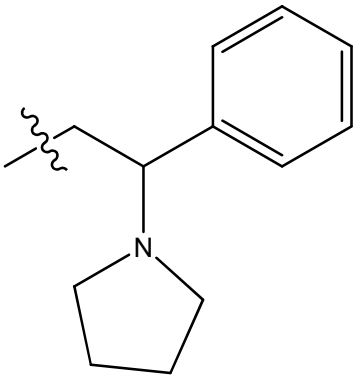
,


O
N

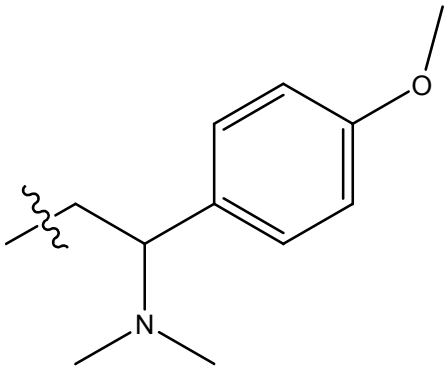
,


O
N

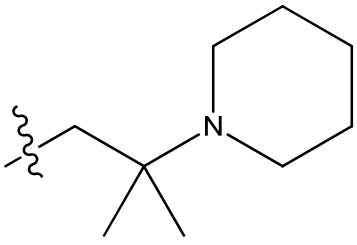
,


N

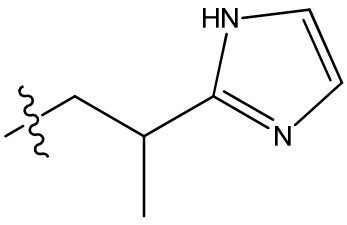
,


O
N

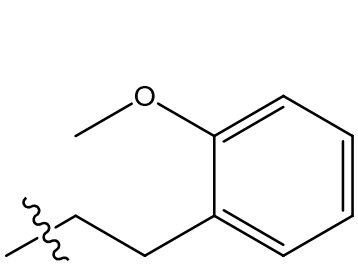
,


N

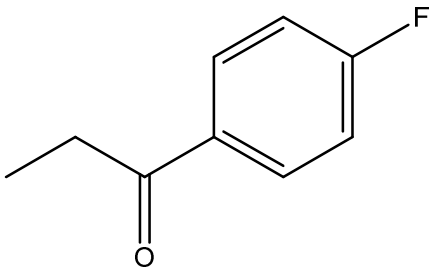
,


HN
N

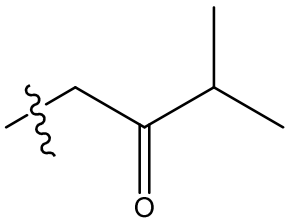
,

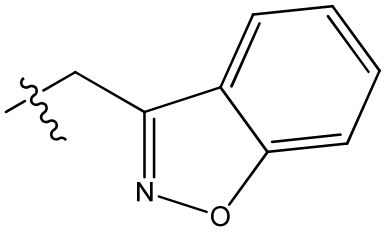


,



,



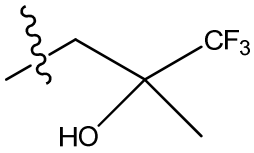


, o .

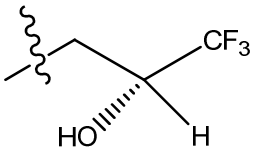
Realización 22: El compuesto de acuerdo con la realización 21, en donde:

R^3 es H;

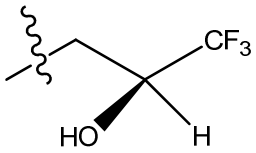
R^{101} es



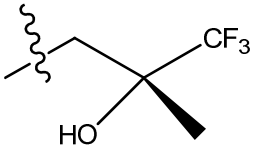
,



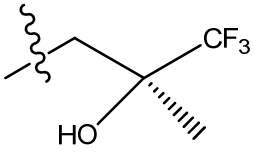
,



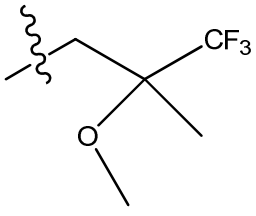
,



,

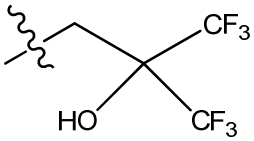


,



,

o

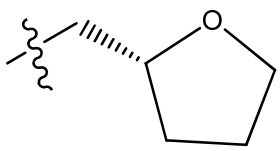
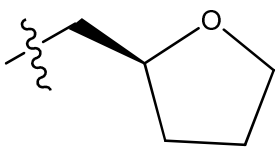
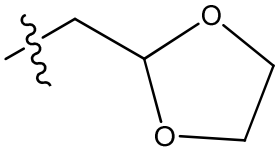


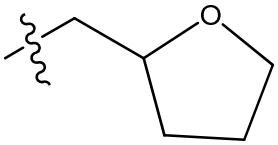
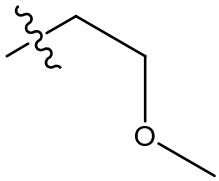
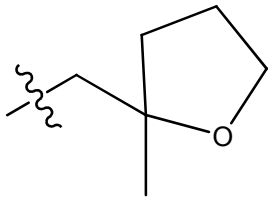
.

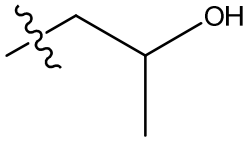
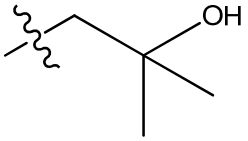
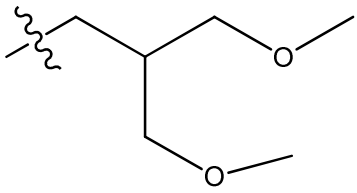
Realización 23: El compuesto de acuerdo con la realización 21, en donde:

R^3 es H;

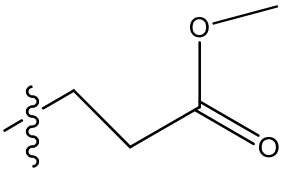
R^{101} es:


,

,

,


,

,

,


,

,

,

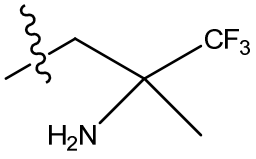
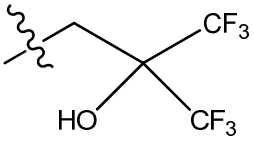
o

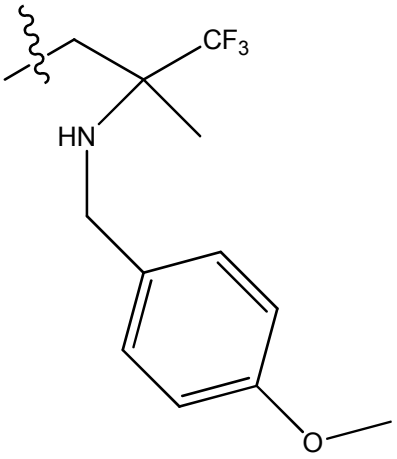

.

Realización 24: El compuesto de acuerdo con la realización 21, en donde:

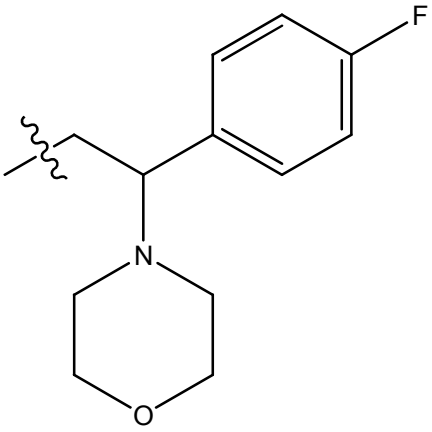
R^3 es H;

R^{101} es:

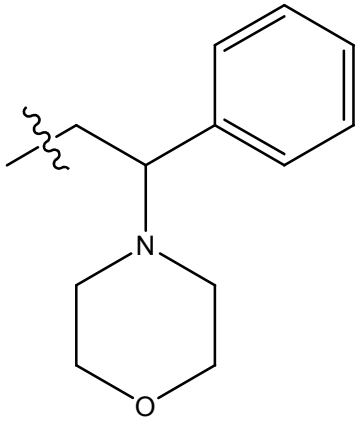

,

,


CF3
HN
O

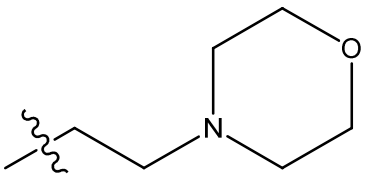
,


F
N
O

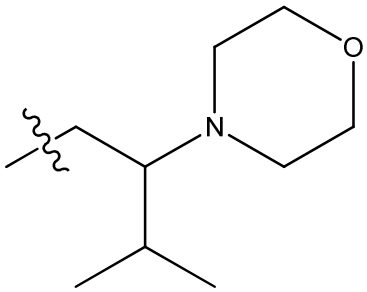
,


N
O

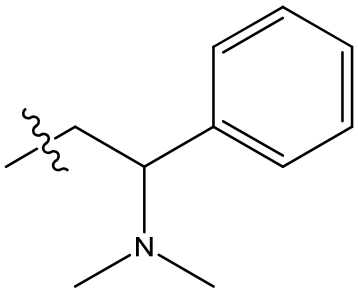
,


O
N

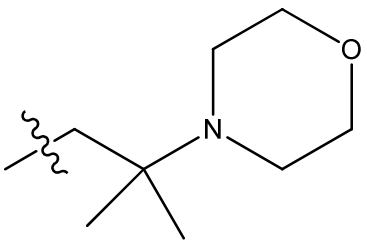
,


O
N

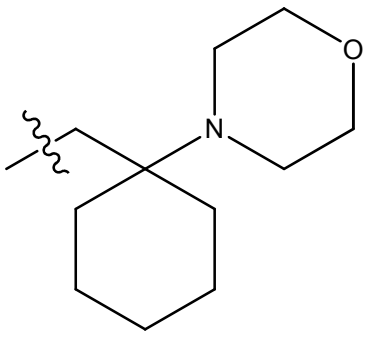
,


N

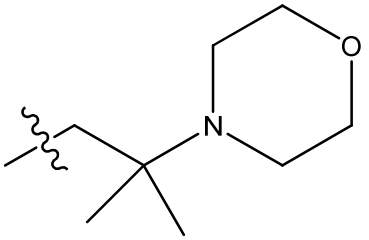
,


O
N

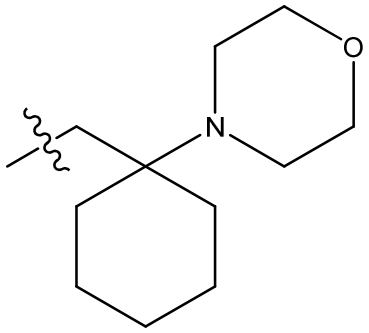
,


O
N

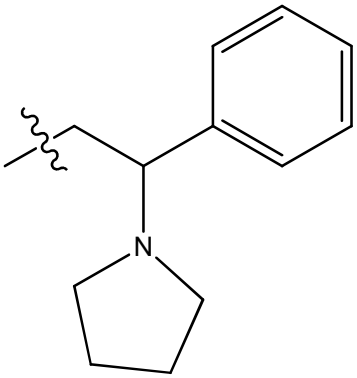
,



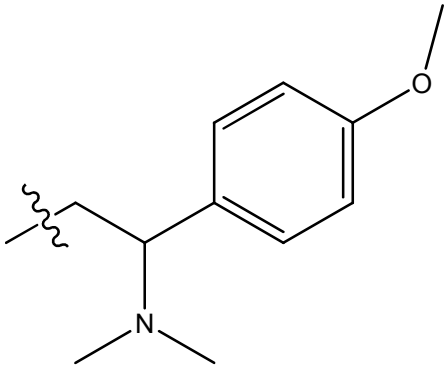
,



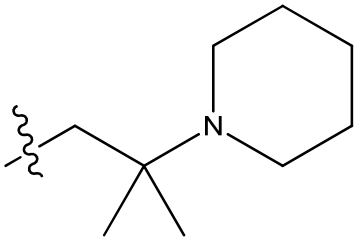
,

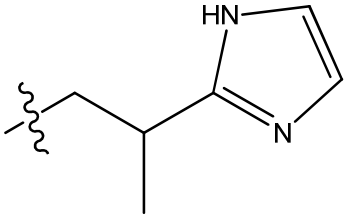


,



,



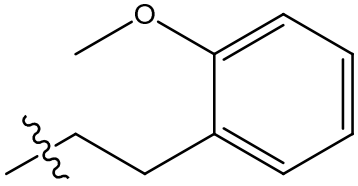


, o .

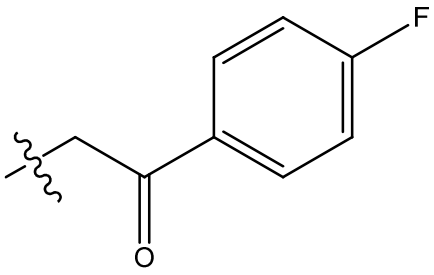
Realización 25: El compuesto de acuerdo con la realización 21, en donde:

R^3 es H;

R^{101} es:

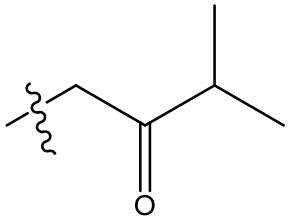


,



,

o



.

Realización 26: El compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 13, en donde:

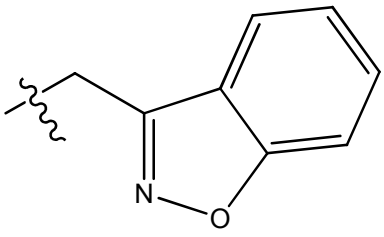
R^3 es H;

R^{101} es -(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos arilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z.

Realización 27: El compuesto de acuerdo con la realización 21 ó 26, en donde:

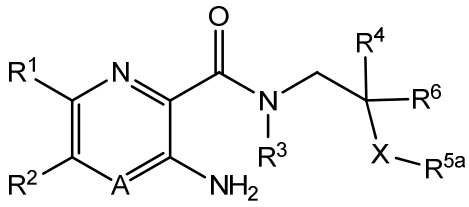
R^3 es H;

R^{101} es



.

Realización 28: El compuesto de la fórmula III:



III

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

A es N o CR^{4a};

X es NR^y u O;

R^1 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; halógeno; CN; $NR^{11}R^{12}$; $C(O)NR^{13}R^{14}$; $NR^{13}C(O)R^{15}$, CO_2R^{15}, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde los grupos cicloalquilo, arilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

R^2 es halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^3 y R^{4a} son cada uno independientemente H o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^{5a} es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono o -grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde el -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, y -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

R^y es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono o -grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde el -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, y -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; OH; CN; halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde el cicloalquilo, cicloalquenilo, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, y -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^4 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo carbocíclico de 3 a 8 miembros; o

R^{5a} y R^6 junto con los átomos con los que están enlazados, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^{5a} y R^y junto con los átomos con los que están enlazados, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

R^{11} y R^{13} son cada uno independientemente H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono o -(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R^{12}, R^{14}, y R^{15} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono; alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^{11} y R^{12}, y R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halógeno, o un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de

carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)NH_2$, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o $C(O)N(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})_2$; o

R^{19} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que incluye uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; $S(O)_2$-arilo; $S(O)_2$-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes de arilo y heterocíclico están ellos mismos opcionalmente sustituidos con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Realización 29: El compuesto de acuerdo con la realización 28, en donde:

A es N o CR^{4a};

X es NR^y u O;

R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde los grupos cicloalquilo, arilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

R^2 es halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^3 y R^{4a} son H;

R^4 es H, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^{5a} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 átomos de carbono, o -grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde el -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 átomos de carbono, y -grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

R^y es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 átomos de carbono, o -grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde el -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 átomos de carbono, y -grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; OH; CN; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 átomos de carbono; o -grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde el -arilo de 6 átomos de carbono, y -grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^4 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo carbocíclico de 3 a 8 miembros; o

R^{5a} y R^6 junto con los átomos con los que están enlazados, forman un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^{5a} y R^y junto con los átomos con los que están enlazados, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halógeno, o un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o -CN;

R^{18} es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)NH_2$, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o $C(O)N(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})_2$; o

R^{19} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que incluye uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; $S(O)_2$-arilo; $S(O)_2$-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes de arilo y heterocíclico están ellos mismos opcionalmente sustituidos con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Realización 30: El compuesto de acuerdo con la realización 28 ó 29, en donde:

A es N o CR^{4a};

X es NR^y u O;

R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o halógeno;

R^2 es CF_3;

R^3 y R^{4a} son H;

R^4 es H, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^{5a} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

R^y es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; OH; CN; o

R^4 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; o

R^{5a} y R^6 junto con los átomos con los que están enlazados forman un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^{5a} y R^y junto con los átomos con los que están enlazados, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

Z es independientemente OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, o halógeno;

R^{19} es H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)NH_2$, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o $C(O)N(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})_2$; o

R^{19} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que incluye uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; $S(O)_2$-arilo; $S(O)_2$-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes de arilo y heterocíclico están ellos mismos opcionalmente sustituidos con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Realización 31: El compuesto de acuerdo con las realizaciones 28 a 30, en donde:

A es N o CR^{4a};

X es NR^y u O;

R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o halógeno;

R^2 es CF_3;

R^3 y R^{4a} son H;

R^4 es H, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^{5a} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

R^y es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1

a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; OH; CN; o

R^{5a} y R^6 junto con los átomos con los que están enlazados, forman un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^{5a} y R^y junto con los átomos con los que están enlazados, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

Z es independientemente OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, oxo, CN, NO_2, o halógeno;

Realización 32: El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde A es N.

Realización 33: El compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 31, en donde A es CR^{4a}.

Realización 34: El compuesto de acuerdo con la realización 33, en donde A es CR^{4a}, y R^{4a} es H.

Realización 35: El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R^2 es CF_3CF_2-, $(CF_3)_2CH$-, CH_3-CF_2-, CF_3CF_2-, CF_3, CF_2H-, CH_3-CCl_2-, CF_3CFClH-, CBr_3, CBr_2H-$CF_3CF_2CHCF_3$ o $CF_3CF_2CF_2CF_2$-.

Realización 36: El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R^2 es CF_3.

Realización 37: El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde el compuesto es un enantiómero sustancialmente puro con la configuración S.

Realización 38: El compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 36, en donde el compuesto es un enantiómero sustancialmente puro con la configuración R.

Realización 39: El compuesto de acuerdo con la realización 2, 21 ó 28, en donde el compuesto está representado por:

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

[(R)-1-(tetrahidrofuran-2-il)-metil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

([1,3]-dioxolan-2-il-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

[(S)-1-(tetrahidrofuran-2-il)-metil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(tetrahidrofuran-2-il-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(2-metil-2-piperidin-1-il-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(2-metil-tetrahidrofuran-2-il-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(2-metoxi-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(4-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(2-morfolin-4-il-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(2-dimetil-amino-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-cloro-2-metil-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-trifluoro-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-amino-6'-metil-3-trifluoro-metil-[2,3']-bipiridinil-6-carboxílico;

((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(2,4-dicloro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-trifluoro-metil-propil)-amida del ácido 5-amino-6'-metil-3-trifluoro-metil-[2,3']-bipiridinil-6-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-amino-6'-metil-3-trifluoro-metil-[2,3']-bipiridinil-6-carboxílico;

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

3-(3-amino-6-bromo-5-(trifluoro-metil)-picolinamido)-propanoato de metilo;

3-amino-N-(benzo-[d]-isoxazol-3-il-metil)-6-bromo-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-6-(oxazol-2-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-6-bromo-N-(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-N-(2-hidroxi-3-metil-2-(trifluoro-metil)-butil)-6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-6-ciclopropil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-6-metoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluoro-metil)-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

5-amino-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-3-(trifluoro-metil)-2,4'-bipiridin-6-carboxamida;

(3-metil-2-oxo-butil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

(S)-3-amino-6-etoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-6-(pirrolidin-1-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

3-amino-N-(2-amino-3,3,3-trifluoro-2-metil-propil)-6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-picolinamida; o

3-amino-6-metoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxi-bencil-amino)-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida.

Realización 40: El compuesto de acuerdo con la realización 39, en donde el compuesto es:

[(R)-1-(tetrahidrofuran-2-il)-metil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

([1,3]-dioxolan-2-il-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

[(S)-1-(tetrahidrofuran-2-il)-metil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(tetrahidrofuran-2-il-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico; o

(2-metil-tetrahidrofuran-2-il-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico.

Realización 41: El compuesto de acuerdo con la realización 2, 21 ó 28, en donde el compuesto es:

[2-(4-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

[2-(4-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(2-morfolin-4-il-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(2-dimetil-amino-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(3-metil-2-morfolin-4-il-butil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

(1-morfolin-4-il-ciclohexil-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

(2-morfolin-4-il-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

(2-dimetil-amino-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

[2-(4-metoxi-fenil)-2-pirrolidin-1-il-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

3-amino-N-(2-amino-3,3,3-trifluoro-2-metil-propil)-6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-picolinamida; o

[2-dimetil-amino-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico.

Realización 42: El compuesto de acuerdo con la realización 2, 21 ó 28, en donde el compuesto es:

(2-metil-tetrahidrofuran-2-il-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

[2-(4-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

(3-metil-2-morfolin-4-il-butil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

(1-morfolin-4-il-ciclohexil-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

(2-morfolin-4-il-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

(2-dimetil-amino-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

[2-(4-metoxi-fenil)-2-pirrolidin-1-il-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

[2-dimetil-amino-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

[2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-6-furan-2-il-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

3-amino-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5,6-bis-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

N-(2-(1H-imidazol-2-il)-propil)-3-amino-6-bromo-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida;

3-amino-6-bromo-N-(2-morfolino-etil)-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida; o

[2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico.

Realización 43: El compuesto de acuerdo con la realización 39, en donde el compuesto es:

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(2,4-dicloro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico; o

((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico.

Realización 44: El uso de un compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 43, en la elaboración de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, o para la hidratación de las mucosas.

Realización 45: El uso de un compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 43, en la elaboración de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad mediada por el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR).

Realización 46: El uso de un compuesto de acuerdo con la realización 42, en la elaboración de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad mediada por el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), en donde la enfermedad es fibrosis quística (CF) o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Realización 47: El uso de un compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 43, en la elaboración de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de fibrosis quística.

Realización 48: Una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), la cual comprende:

el compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 43, y

uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Realización 49: Una composición farmacéutica, de acuerdo con la realización 48, en donde la enfermedad o el trastorno es fibrosis quística (CF) o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Realización 50: Una composición farmacéutica, de acuerdo con la realización 49, en donde la enfermedad o el trastorno es fibrosis quística (CF).

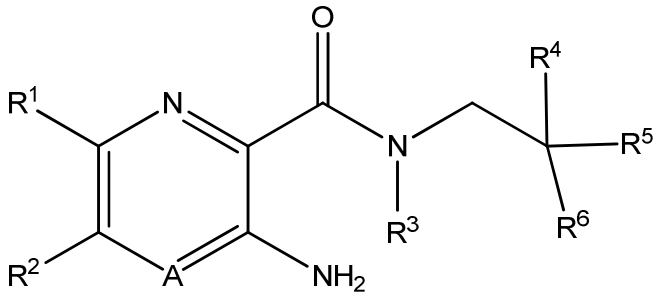
Realización 51: Una combinación farmacéutica, la cual comprende:

un primer agente activo, el cual comprende el compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 43, y

un segundo agente activo seleccionado a partir de agentes osmóticos, bloqueadores de ENaC, agentes anti-inflamatorios, agentes broncodilatadores, agentes anti-histamínicos, agentes anti-tusivos, agentes antibióticos, y sustancias de fármaco de ADNasa, en donde el primero y segundo agentes activos pueden estar en la misma o diferente composición farmacéutica.

Realización 52: una combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 51, en donde el segundo agente activo es un bloqueador de EnaC.

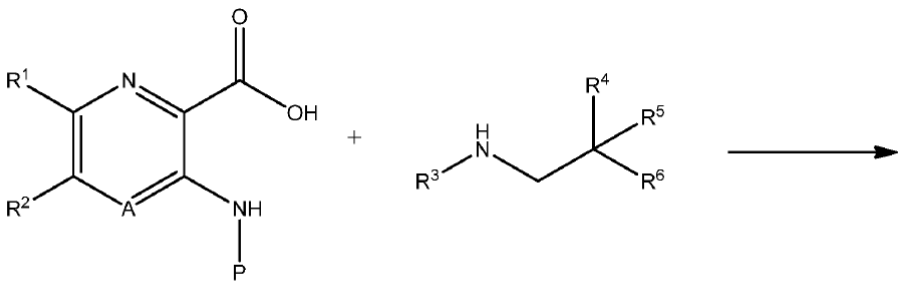
Realización 53: Un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I):



I

el cual comprende:

hacer reaccionar un compuesto 1 con compuesto 2 en una reacción de acoplamiento de péptidos,



1 2

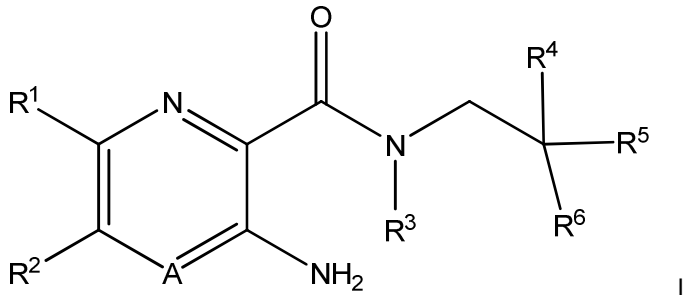
en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente, y p es un grupo protector de amino adecuado;

retirar los grupos protectores y aislar el compuesto de la fórmula I.

Realización 54: El proceso de acuerdo con la realización 49, en donde la condición de acoplamiento de péptidos es HATU en un solvente aprótico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



I

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

A es N o CR^{4a};

R^1 es H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono; alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; halógeno; $SO_2NR^8R^9$; SO_2R^{10}; S-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; S-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; CN; $NR^{11}R^{12}$; $C(O)NR^{13}R^{14}$; $NR^{13}SO_2R^{15}$; $NR^{13}C(O)R^{15}$, CO_2R^{15}, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

R^2 es halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^3 y R^{4a} son cada uno independientemente H o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^5 es $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_m-OR'$; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-CO_2R^{15}; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono o -grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde el -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, y -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; OH; CN; halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde el cicloalquilo, cicloalquenilo, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, y -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^6 es H, y R^5 es $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_m-OR'$, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-CO_2R^{15}, en donde los grupos -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, y -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^4 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo carbocíclico de 3 a 8 miembros; o

R^4 y R^5 forman juntos un grupo oxo (C=O), y R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos arilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están enlazados, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^4 y R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

$R^{`}$ es H, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

m es 0, 1, 2 ó 3;

R^8, R^{11}, R^{13} y R^{17} son cada uno independientemente H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono o -(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R^9, R^{10}, R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{16} y R^{18} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono; alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^8 y R^9, R^{11} y R^{12}, R^{13} y R^{14}, y R^{17} y R^{18}, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halógeno, o un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)NH_2$, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o $C(O)N(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})_2$; o

R^{19} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que incluye uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; $S(O)_2$-arilo; $S(O)_2$-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente

sustituido con uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes de arilo y heterocíclico están ellos mismos opcionalmente sustituidos con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es CR^{4a}.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 2, en donde:

R^1 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; halógeno; $NR^{11}R^{12}$, arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos arilo y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

R^4 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^5 es alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_m-OR'$; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, en donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^4 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; o

R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

m es 0 ó 1;

R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

A es CR^{4a};

R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^2 es CF_3;

R^3 es H, CH_3 o CF_3;

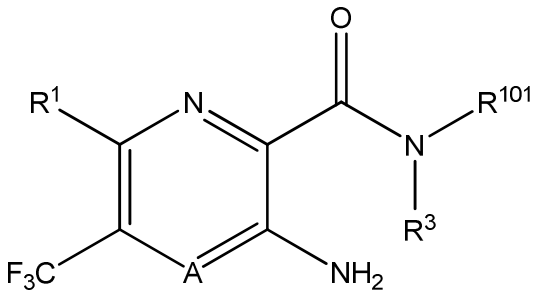
R^4 es H o Me;

R^{4a} es H;

R^5 es $-NR^{17}R^{18}$ u OH, y

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

6. Un compuesto representado por la fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable;

en donde:

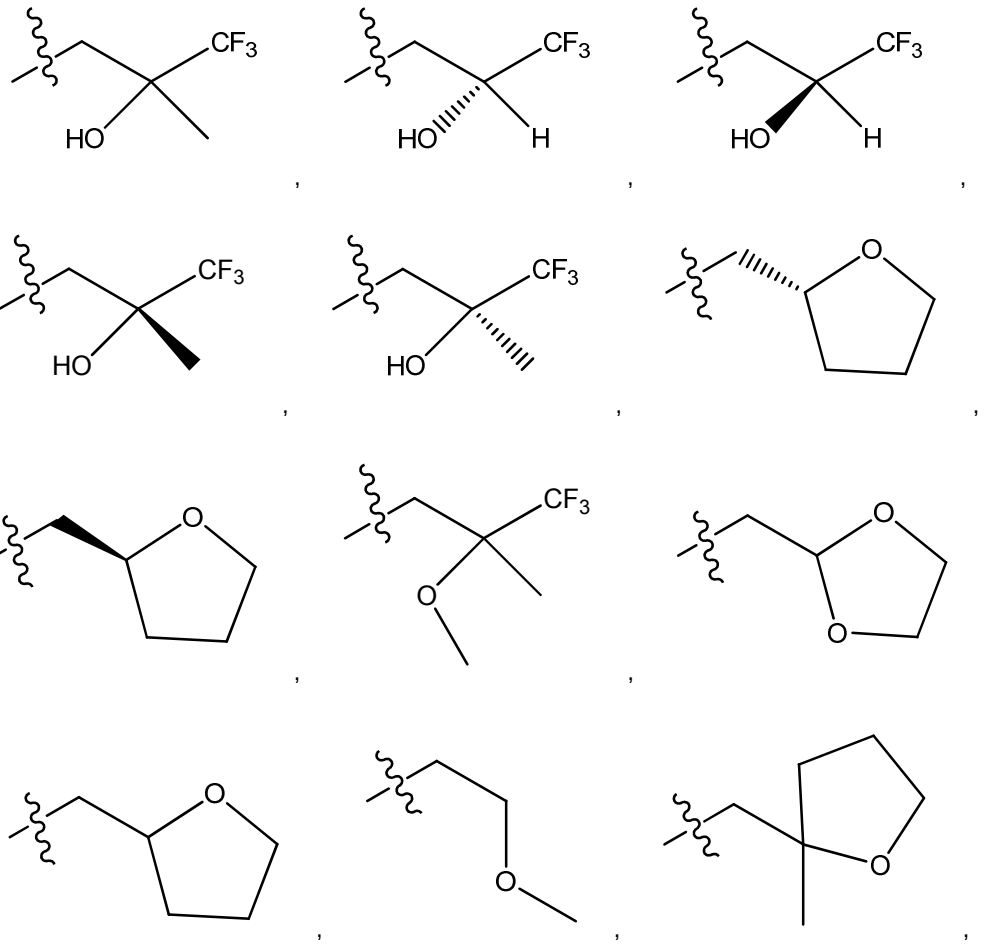
A es N o CR^{4a};

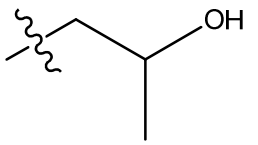
R^{4a} es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^1 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; halógeno; $NR^{11}R^{12}$, arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos arilo y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

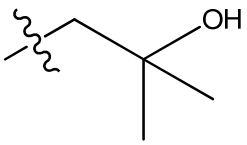
R_3 es H o CH_3;

R^{101} es:

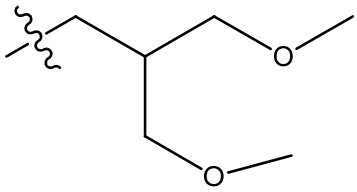



OH

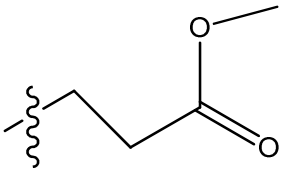
,


OH

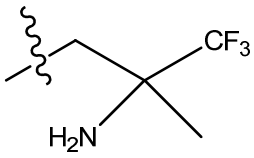
,


O
O

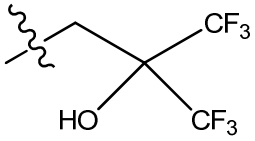
,


O
O

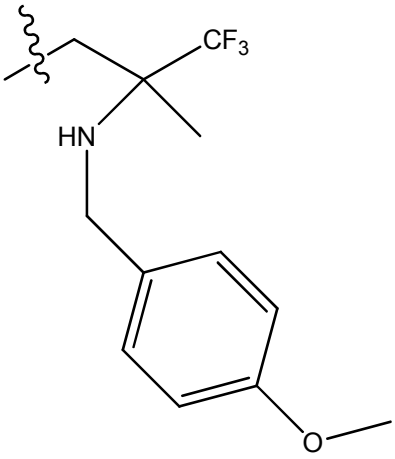
,


CF3
H2N

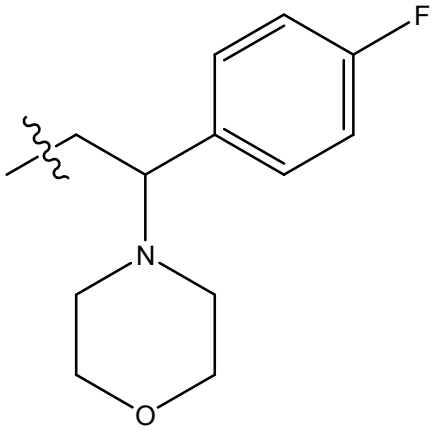
,


CF3
HO
CF3

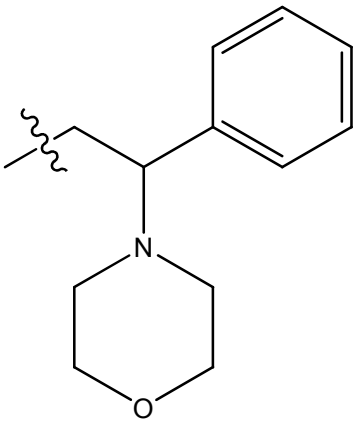
,


CF3
HN
O

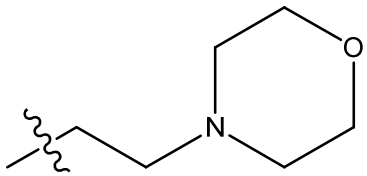
,


F
N
O

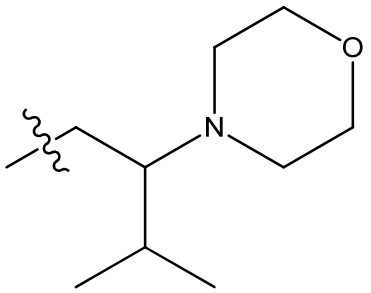
,


N
O

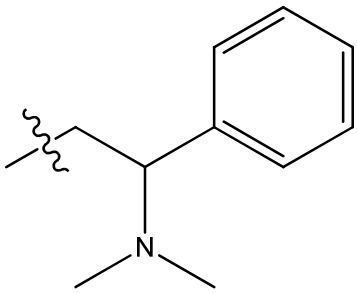
,


O
N

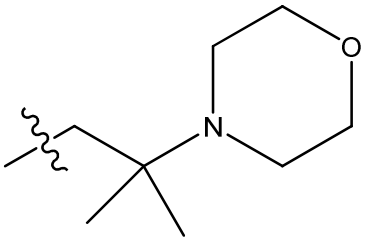
,


O
N

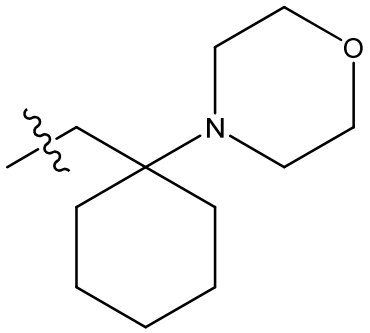
,


N

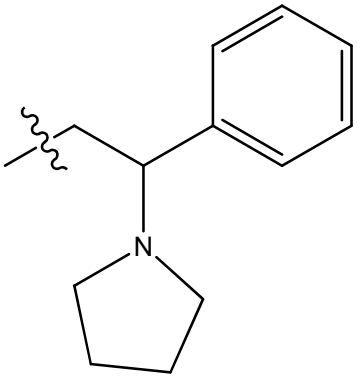
,


O
N

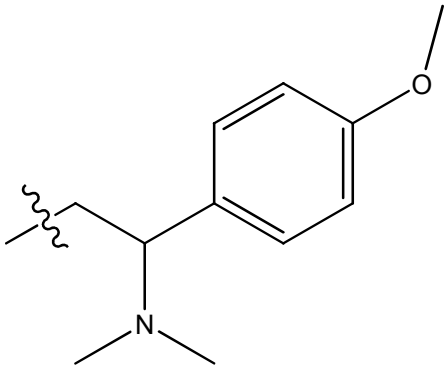
,


O
N

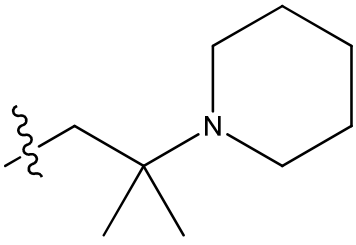
,


N

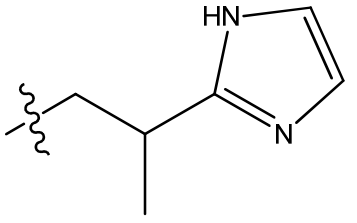
,


O
N

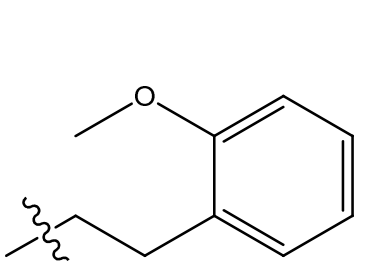
,


N

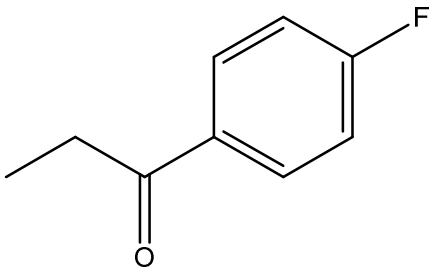
,


HN
N

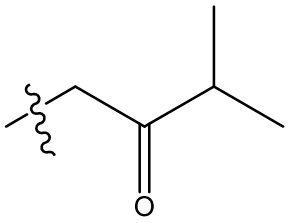
,

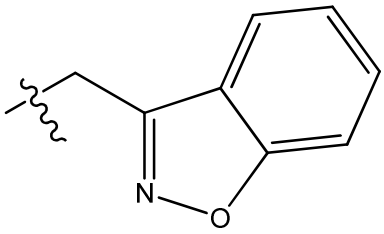


,



,





, o ;

R^{11} es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono o -(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R^{12} y R^{18} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono; alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; o

R^{11} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z;

Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$ $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halógeno o un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)NH_2$, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o $C(O)N(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})_2$; o

R^{19} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que incluye uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; $S(O)_2$-arilo; $S(O)_2$-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes de arilo y heterocíclico están ellos mismos opcionalmente sustituidos con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir de

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

([1,3]dioxolan-2-il-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(tetrahidro-furan-2-il-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(2-metil-2-piperidin-1-il-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(2-metil-tetrahidrofuran-2-il-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(2-metoxi-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

[2-(4-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(2-morfolin-4-il-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(2-dimetil-amino-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-cloro-2-metil-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-trifluoro-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-amino-6'-metil-3-trifluoro-metil-[2,3']bipiridinil-6-carboxílico;

((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-

carboxílico;

((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(2,4-dicloro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-trifluoro-metil-propil)-amida del ácido 5-amino-6'-metil-3-trifluoro-metil-[2,3']bipiridinil-6-carboxílico;

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-amino-6'-metil-3-trifluoro-metil-[2,3']bipiridinil-6-carboxílico;

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

3-(3-amino-6-bromo-5-(trifluoro-metil)picolinamido)propanoato de metilo;

3-amino-6-(oxazol-2-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)picolinamida;

3-amino-6-bromo-N-(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)picolinamida;

3-amino-N-(2-hidroxi-3-metil-2-(trifluoro-metil)butil)-6-metoxi-5-(trifluoro-metil)picolinamida;

3-amino-6-ciclopropil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)picolinamida;

3-amino-6-metoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluoro-metil)propil)-5-(trifluoro-metil)picolinamida;

5-amino-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-3-(trifluoro-metil)-2,4'-bipiridin-6-carboxamida;

(3-metil-2-oxo-butil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)picolinamida;

(S)-3-amino-6-etoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)picolinamida;

3-amino-6-(pirrolidin-1-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)picolinamida;

3-amino-N-(2-amino-3,3,3-trifluoro-2-metil-propil)-6-metoxi-5-(trifluoro-metil)picolinamida; y

3-amino-6-metoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxibencilamino)-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)picolinamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que es:

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que es:

((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que es:

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que es:

((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que es:

((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para utilizarse como un producto farmacéutico.

14. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad o condición inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias que se beneficia de la hidratación de las mucosas.

15. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para utilizarse en el tratamiento de fibrosis quística (CF).

16. El uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la elaboración de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad o condición inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias que se beneficia de la hidratación de las mucosas.

17. Una composición farmacéutica, la cual comprende:

el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y

uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

18. Una combinación farmacéutica, la cual comprende:

un primer agente activo, el cual comprende el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y

un segundo agente activo seleccionado a partir de agentes osmóticos, bloqueadores de ENaC, agentes anti-inflamatorios, agentes broncodilatadores, agentes anti-histamínicos, agentes anti-tusivos, agentes antibióticos, y sustancias de fármaco de ADNasa, en donde el primero y segundo agentes activos pueden estar en la misma o diferente composición farmacéutica.