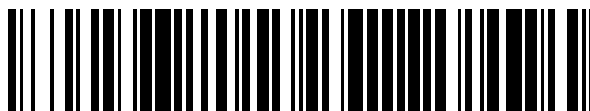


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 457**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2012 E 12783308 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2755967**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos para el tratamiento de fibrosis quística**

30 Prioridad:

16.09.2011 US 201161535560 P

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

04.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BALA, KAMLESH, JAGDIS;
BUTLER, REBECCA;
COLLINGWOOD, STEPHEN, PAUL;
HALL, EDWARD, CHARLES;
EDWARDS, LEE;
LEGRAND, DARREN, MARK y
SPIEGEL, KATRIN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 558 457 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos para el tratamiento de fibrosis quística

Campo de la invención

Esta invención se refiere a derivados de piridin-oxadiazol/tiadiazol, su preparación y uso como productos farmacéuticos.

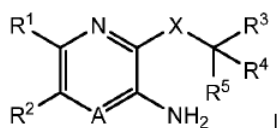
5 Antecedentes

La fibrosis quística (CF) es una enfermedad genética mortal causada por mutaciones en el gen que codifica el regulador de la conductancia transmembrana de la CF (CFTR), un canal de aniones epitelial activado por la proteína quinasa A (PKA) implicado en el transporte de sal y fluidos en múltiples órganos, incluyendo el pulmón. La mayoría de las mutaciones de CF ya sea reducen el número de canales del CFTR en la superficie celular (por ejemplo, síntesis o mutaciones de procesamiento) o deterioran la función del canal (por ejemplo, sincronización o mutaciones de conductancia) o ambas. Actualmente no hay tratamientos aprobados que se dirijan directamente al CFTR. La presente invención revela compuestos que restauran o mejoran la función del CFTR mutante y/o de tipo salvaje para tratar la fibrosis quística, disquinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del tracto respiratorio, carcinoma de pulmón, la xerostomía y queratoconjuntivitis sica, o estreñimiento (IBS, IBD, inducidos por opioides).

15

Descripción de la invención

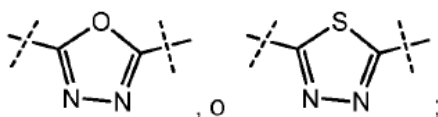
En un primer aspecto, la invención provee compuestos de acuerdo con la fórmula I:



en donde:

20 A es N o CR^{4a};

X es



25 R¹ se selecciona entre H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alqueno C₂-C₈; alquino C₂-C₈; cicloalquilo C₃-C₁₀; cicloalqueno C₅-C₁₀; -alquilo C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; halógeno; SO₂NR⁸R⁹; SO₂R¹⁰; S-alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; S-arilo C₆-C₁₄; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; y heterociclilo -(alquilo C₀-C₄)- de 3 a 14 miembros; en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; CN; NR¹¹R¹²; CONR¹³R¹⁴; NR¹³SO₂R¹⁵; NR¹³C(O)R¹⁵ y CO₂R¹⁵, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalqueno, arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;

30

R² es haloalquilo C₁-C₄;

R³ es H o alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

35 R⁴ es H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alqueno C₂-C₈; alquino C₂-C₈; cicloalquilo C₃-C₁₀; cicloalqueno C₅-C₁₀; -alquilo C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄; hidroxialquilo C₁-C₈; OH; CN; flúor; -(CH₂)_m-NR¹⁷R¹⁸; ; -(alquilo

35

- C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; heterociclilo -(alquilo C₀-C₄)- de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; o -(alquilo C₀-C₄)-CO₂R¹⁵, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y heterociclilo -(alquilo C₀-C₄)- de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;
- 5 R^{4a} se selecciona entre H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alqueno C₂-C₈; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; heterociclilo -(alquilo C₀-C₄)- de 3 a 14 miembros; hidroxialquilo C₁-C₈; halógeno; -(CH₂)_m-NR¹⁷R¹⁸; -(alquilo C₀-C₄)-CO₂R¹⁵ y -(alquilo C₀-C₄)-C(O)NR¹⁷R¹⁸; en donde los grupos heterociclilo -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)- de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;
- 10 R⁵ es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alqueno C₂-C₈; alquino C₂-C₈; cicloalquilo C₃-C₁₀; cicloalquenilo C₅-C₁₀; -alquilo C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; flúor; -(CH₂)_m-NR¹⁷R¹⁸; -(CH₂)_m-OR⁴; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; heterociclilo -(alquilo C₀-C₄)- de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; o -(alquilo C₀-C₄)-CO₂R¹⁵, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y heterociclilo -(alquilo C₀-C₄)- de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z; o
- 15 R³ y R⁴ juntos forman un grupo oxo (C=O); o
- R³ y R⁵ juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de 3 a 8 miembros; o
- R⁴ y R⁵ juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de 5 a 8 miembros o un heterociclilo de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde el sistema del anillo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;
- 20 m es 0, 1, 2 o 3;
- R⁸, R¹¹, R¹³ y R¹⁷ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₁₀ o -(alquilo C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₈;
- R⁹, R¹⁰, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁸ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alqueno C₂-C₈; alquino C₂-C₈; cicloalquilo C₃-C₁₀; cicloalquenilo C₅-C₁₀; -alquilo C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₈; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; o heterociclilo -(alquilo C₀-C₄)- de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z; o
- 25 R⁸ y R⁹, R¹¹ y R¹², R¹³ y R¹⁴, y R¹⁷ y R¹⁸ juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen pueden formar un heterociclilo de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;
- 30 Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH₂, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄, NR³⁰(SO₂)R³², (SO₂)NR³¹R³², (SO₂)R³², NR³⁰C(O)R³², C(O)NR³¹R³², NR³⁰C(O)NR³¹R³², NR³¹C(O)OR¹⁹, NR³¹R³², C(O)OR³¹, C(O)R³¹, SR³¹, OR³¹, oxo, CN, NO₂, halógeno o un heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S;
- 35 R³⁰ es H o alquilo C₁-C₆;
- R³¹ y R³² son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₈; cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄; (alquilo C₀-C₄)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; (alquilo C₀-C₄)- heterociclilo de 3 a 14 miembros, el heterociclilo que incluye uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)alquilo C₁-C₆; (alquilo C₀-C₄)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; y (alquilo C₀-C₄)-O-heterociclilo de 3 a 14 miembros, el heterociclilo que incluye uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₆ o C(O)alquilo C₁-C₆; en donde los grupos alquilo son opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo C₁-C₆ o C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂; o
- 45 R³¹ y R³² juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un heterociclilo de 5- a 10- miembros, el heterociclilo que incluye uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, siendo el heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH; halógeno; arilo; heterociclilo de 5- a 10- miembros que

incluye uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S; S(O)₂-arilo; S(O)₂-alquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄; y C(O)O-alquilo C₁-C₆, en donde los grupos sustituyentes arilo y heterocíclico son por sí mismos opcionalmente sustituidos por alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

5 o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

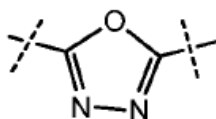
Varias realizaciones de la invención se describen en este documento. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

10 En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, en donde A es CR^{4a} y R^{4a} se selecciona entre halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alqueno C₂-C₈ y -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; en donde el -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.

15 En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, en donde A es CR^{4a} y R^{4a} se selecciona entre halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alqueno C₂-C₈ y -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄.

En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, en donde A es CR^{4a} y R^{4a} se selecciona entre cloro, etilo, isopropilo, isopropenilo y fenilo; en donde el fenilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.

En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, en donde X es



20

En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, en donde

25 R¹ se selecciona entre H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; cicloalquilo C₃-C₁₀; alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; halógeno; arilo C₆-C₁₄; heterociclilo -(alquilo C₀-C₄)- de 3 a 14 miembros en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; y NR¹¹R¹², en donde el arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.

En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, en donde R¹ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; cicloalquilo C₃-C₁₀; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno y halógeno.

30 En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, en donde R¹ se selecciona entre alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; cicloalquilo C₃-C₁₀; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno y halógeno.

En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, en donde

R¹ se selecciona entre H, metoxi, trifluorometilo, bromuro, ciclopropilo, y metilo.

En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, en donde

35 R¹ es arilo, en donde arilo es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.

En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, en donde

R² es CF₃.

En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, en donde

R³ se selecciona entre H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno y más átomos de halógeno.

En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, en donde R⁴ se selecciona entre H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; -(CH₂)_m-NR¹⁷R¹⁸ y OH; R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, en donde R⁵ se selecciona entre H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; OH; CN; halógeno; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; y heterociclilo -(alquilo C₀-C₄)- de 3 a 14 miembros; en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en donde los grupos arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.

En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, en donde R³ y R⁵ juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de 3 a 6 miembros.

En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, en donde R⁴ y R⁵ juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros o un heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde el heterociclilo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.

En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, en donde

R³ se selecciona entre H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno y más átomos de halógeno;

R⁴ se selecciona entre H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; -(CH₂)_m-NR¹⁷R¹⁸ y OH;

R⁵ se selecciona entre H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; OH; CN; halógeno; - (alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; y heterociclilo -(alquilo C₀-C₄)- de 3 a 14 miembros; en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en donde los grupos arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z; o

R³ y R⁵ juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de 3 a 6 miembros; o

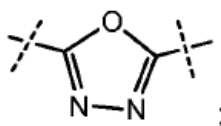
R⁴ y R⁵ juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros o un heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde el heterociclilo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;

R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, en donde

A es CR^{4a};

X es



R¹ se selecciona entre H; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; y alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R² es CF₃;

R³ es H, CH₃ o CF₃;

R⁴ es H o Me;

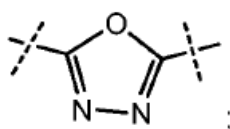
R⁵ es fenilo, -NR¹⁷R¹⁸ u OH; y

R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

5 En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, en donde

A es CR^{4a},

X es



10 R¹ se selecciona entre alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; y alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R² es CF₃;

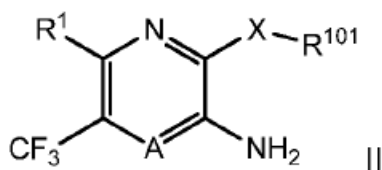
R³ es H, CH₃ o CF₃;

R⁴ es H o Me;

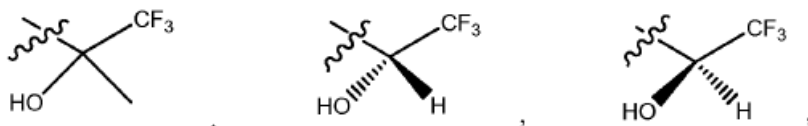
R⁵ es -NR¹⁷R¹⁸ u OH; y

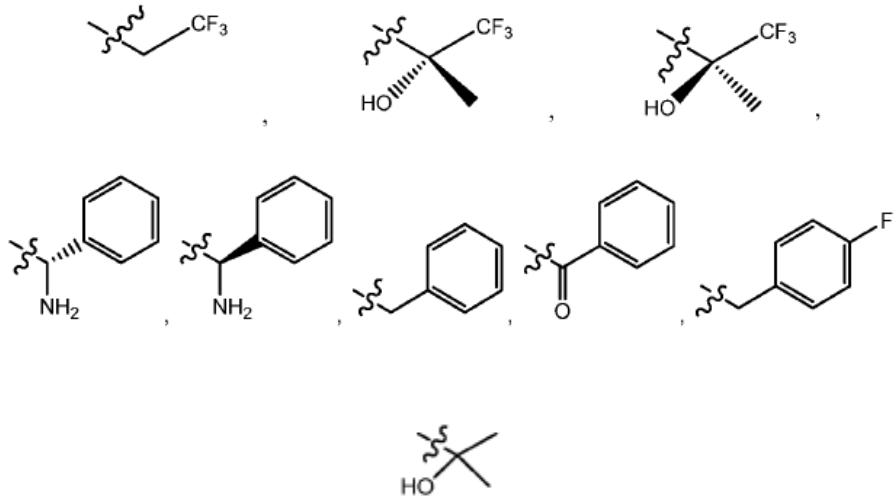
15 R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, los compuestos de fórmula I incluyen los compuestos de fórmula II:



20 o una sal de estos farmacéuticamente aceptables, en donde A, R¹, R², R³ y R^{4a} son como se definen en las realizaciones 1-16; y R¹⁰¹ se selecciona entre los siguientes:



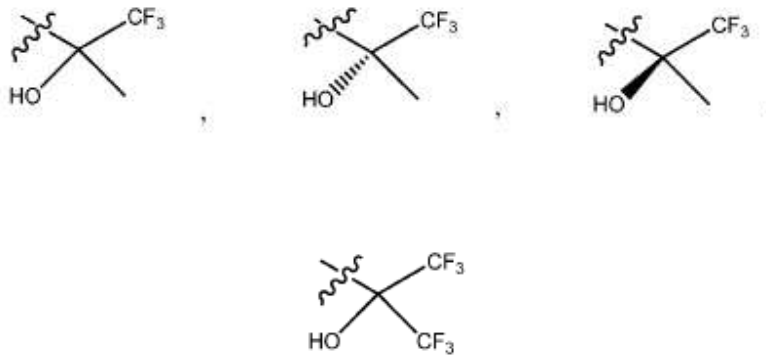


o

5 En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, en donde A es CR^{4a} , en donde R^{4a} es H.

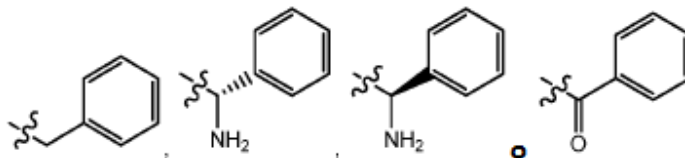
En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, en donde A es CR^{4a} ; R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^{101} es



10 o

En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, en donde R^{101} es



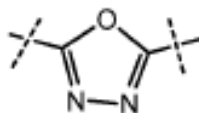
15 En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, A es N.

En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, A es CR^{4a} , en donde R^{4a} es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

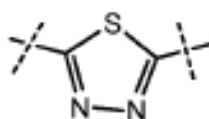
En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, A es CR^{4a} , en donde R^{4a} es H, metilo, o etilo.

En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, A es CR^{4a}, en donde R^{4a} es H.

En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, X es



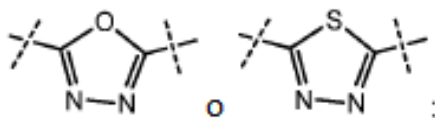
5 En una realización de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, X es



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

A es CR^{4a},

10 X es



R¹ es halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, o alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R² es haloalquilo C₁-C₄;

15 R³ es H o Me;

R^{4a} es H;

R⁴ es -(CH₂)_m-NR¹⁷R¹⁸; -(CH₂)_m-OR³; u OH;

m es 0, 1 o 2;

20 R⁵ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; -(CH₂)_m-NR¹⁷R¹⁸; -(CH₂)_m-OR⁴; o-(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₀, en donde el -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₀ es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z; o

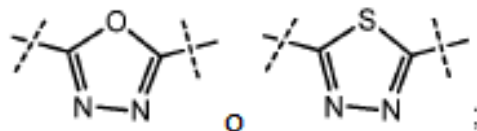
R⁴ y R⁵ juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un sistema del anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde el sistema del anillo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z; y

25 R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

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

A es CR^{4a};

X es



R¹ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

5 R² es haloalquilo C₁-C₄;

R³ es H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^{4a} es H;

R⁴ es -(CH₂)_m-NR¹⁷R¹⁸; -(CH₂)_m-OR³; u OH;

m es 0, 1 o 2;

10 R⁵ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; -(CH₂)_m-NR¹⁷R¹⁸; -(CH₂)_m-OR⁴; o arilo C₆-C₁₀, en donde el arilo C₆-C₁₀ es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z; u

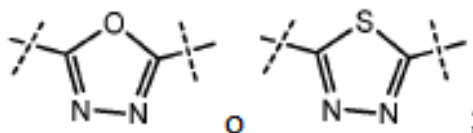
15 R⁴ y R⁵ juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un sistema del anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde el sistema del anillo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z; y

R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

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

20 A es CR^{4a};

X es



R¹ es alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R² es haloalquilo C₁-C₄;

25 R³ es H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^{4a} es H;

R⁴ es -(CH₂)_m-NR¹⁷R¹⁸; -(CH₂)_m-OR³; u OH;

m es 0, 1 o 2;

R⁵ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; o -arilo C₆-C₁₀, en donde el arilo C₆-C₁₀ es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z; o

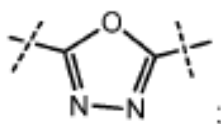
- 5 R⁴ y R⁵ juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un sistema del anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde el sistema del anillo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z; y

R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

- 10 Una realización de la invención como se define anteriormente provee los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde

A es CR^{4a};

X es



- 15 R¹ es alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R² es haloalquilo C₁-C₄;

R³ es H, metilo o trifluorometilo;

R^{4a} es H;

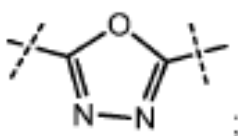
R⁴ es -NR¹⁷R¹⁸; u OH;

- 20 R⁵ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; fenilo, en donde el fenilo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z; y R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

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

- 25 A es CR^{4a};

X es



R¹ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R² es haloalquilo C₁-C₄;

- 30 R³ es H, metilo o trifluorometilo;

R^{4a} es H;

R⁴ es -NR¹⁷R¹⁸; u OH;

R⁵ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; fenilo, en donde el fenilo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z; y

- 5 R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

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

A es CR^{4a};

- 10 X es



R¹ es alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R² es haloalquilo C₁-C₄;

R³ es H, metilo o trifluorometilo;

- 15 R^{4a} es H;

R⁴ es -NR¹⁷R¹⁸; u OH;

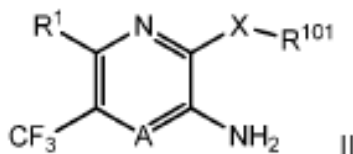
R⁵ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; y

R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

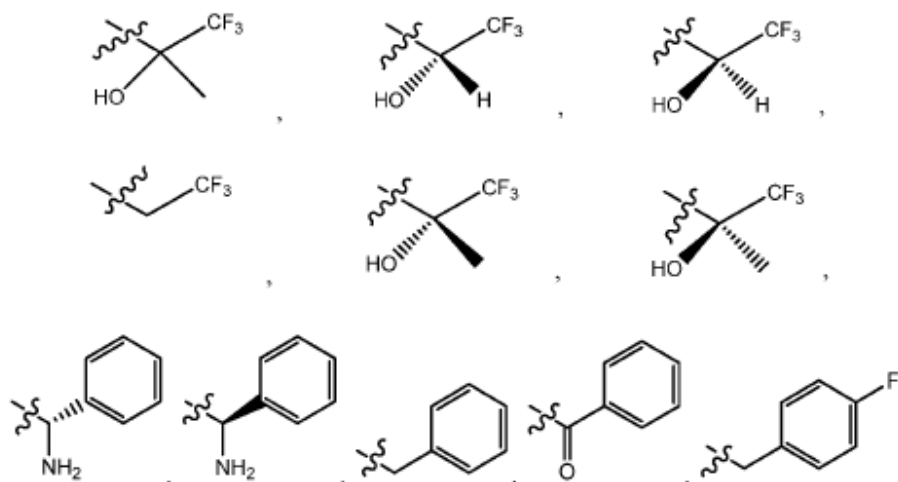
- 20 Otra realización de la invención como se define anteriormente provee los compuestos con enantiómeros sustancialmente puros con la configuración R.

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

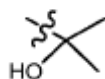
Ciertos compuestos de fórmula I incluyen los compuestos de fórmula II:



- 25 o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde A, R¹, R², R³ y R^{4a} tienen las definiciones de la fórmula I; y R¹⁰¹ se selecciona entre los siguientes:



o



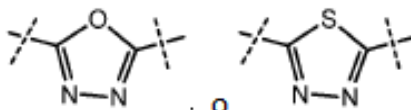
En una realización adicional de la fórmula II de la invención en este documento, A es CR^{4a}, en donde R^{4a} es H.

- 5 En una realización adicional de la fórmula II de la invención en este documento, R¹ se selecciona entre H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; halógeno; arilo C₆-C₁₄; heterociclilo -(alquilo C₀-C₄)- de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; y NR¹¹R¹², en donde el arilo y los heterociclilos son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.
- 10 En una realización adicional de la fórmula II de la invención en donde, R¹ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; halógeno; arilo C₆; o heterociclilo de 6 miembros, en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en donde el arilo y los heterociclilos son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.
- 15 En una realización adicional de la fórmula II de la invención en donde, R¹ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; o halógeno.

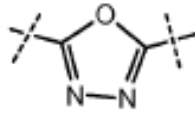
En una realización adicional de la fórmula II de la invención en este documento, R³ es H o metilo.

En una realización adicional de la fórmula II de la invención en este documento, R^{4a} es H

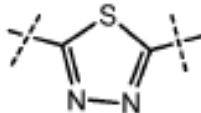
En una realización de la fórmula II de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, X es



- 20 En una realización de la fórmula II de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, X es



En una realización de la fórmula II de la invención como se describe en cualquier parte de este documento, X es



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

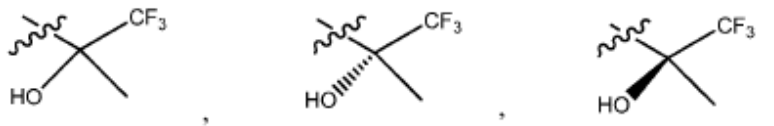
A es CR^{4a};

R¹ es halógeno;

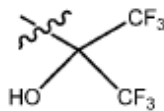
R^{4a} es H;

R¹⁰¹ es

10



o



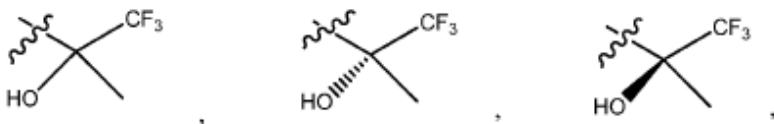
15

A es CR^{4a};

R¹ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

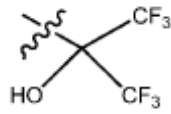
R^{4a} es H;

R¹⁰¹ es



20

o



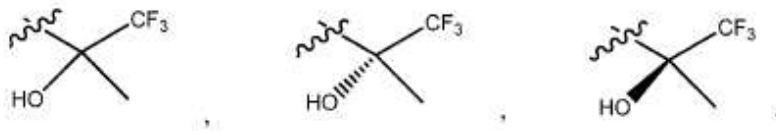
Una realización de la invención como se define anteriormente provee los compuestos de acuerdo con la fórmula II, en donde

CR^{4a} ;

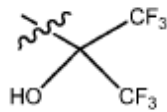
5 R^1 es alcoxi C_1 - C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^{4a} es H;

R^{101} es



o



10

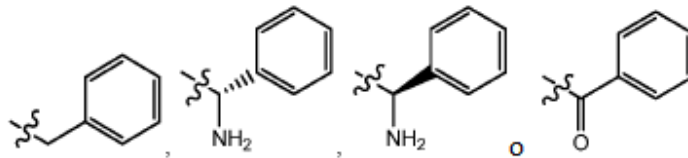
Una realización de la invención como se define anteriormente provee los compuestos de acuerdo con la fórmula II, en donde

A es CR^{4a} ;

15 R^1 es halógeno, alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, o alcoxi C_1 - C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^{4a} es H;

R^{101} es



20

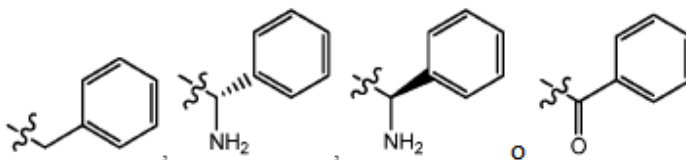
Una realización de la invención como se define anteriormente provee los compuestos de acuerdo con la fórmula II, en donde

A es CR^{4a} ;

R^1 es halógeno, alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, o alcoxi C_1 - C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^{4a} es H;

R¹⁰¹ es



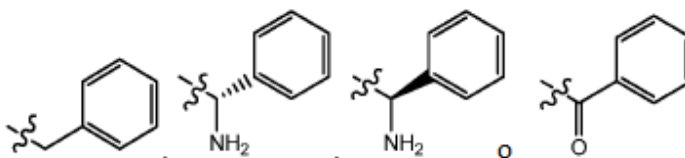
Una realización de la invención como se define anteriormente provee los compuestos de acuerdo con la fórmula II, en donde

5 A es CR^{4a};

R¹ es halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, o alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^{4a} es H;

R¹⁰¹ es



10

Otra realización de la invención como se define anteriormente provee los compuestos de acuerdo con la fórmula I y fórmula

II, o una sal de estos farmacéuticamente aceptables, representadas por

2-(5-(3-Amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (racémico);

15 (R)-2-(5-(3-amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

(S)-2-(5-(3-amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

3-(5-Bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-bromo-6-(trifluorometil)pirazin-2-amina;

(5-(3-Amino-6-bromo-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil)metanona;

2-(5-(3-Amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

20 2-(5-(3-Amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (racémico);

(R)-2-(5-(3-Amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

(S)-2-(5-(3-Amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(5-Bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-bromo-5-(trifluorometil)piridin-3-amina;

2-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-trifluorometil-piridin-3-il-amina;

25 2-[5-(4-Fluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-5-trifluorometil-piridin-3-il-amina;

6-Bromo-2-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-5-trifluorometil-piridin-3-ilamina;

- 6-Bromo-2-[5-(2,2,2-trifluoro-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-5-trifluorometil-piridin-3-ilamina;
- 2-(5-(3-Amino-6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 2-(5-(3-Amino-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 2-(5-(3-Amino-6-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 5 2-(5-(3-Amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- (2-(5-(3-Amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (racémico).
- (R)-2-(5-(3-amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- (S)-2-(5-(3-amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 2-(5-(3-Amino-6-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ol;
- 10 (R)-2-(5-(amino(fenil)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-bromo-5-(trifluoro metil)piridin-3-amina; y
- 2-(5-(3-Amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoro propan-2-ol.
- (R)-2-[5-(3-Amino-4-cloro-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol;
- (S)-2-(5-(3-Amino-4-cloro-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- (S)-2-[5-(3-Amino-4-etil-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol;
- 15 (S)-2-[5-(3-Amino-4-isopropenil-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol;
- (S)-2-[5-(3-Amino-4-isopropil-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol; y
- (S)-2-[5-(3-Amino-6-metoxi-4-fenil-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol.

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, cualesquiera de los elementos de una realización están destinados a ser combinados con cualquiera y todos los demás elementos de cualquiera de las realizaciones para describir realizaciones adicionales. Se entiende por los expertos en el arte que las combinaciones de los sustituyentes dónde no son posibles, no son un aspecto de la presente invención.

Los compuestos específicos especialmente preferidos de fórmula (I) o de fórmula II son los descritos en lo sucesivo en los Ejemplos.

25 Definiciones

Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados:

"Opcionalmente sustituido" significa que el grupo mencionado puede ser sustituido en una o más posiciones por uno cualquiera o cualquier combinación de los radicales indicados en lo sucesivo.

30 "Opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z" indica que el grupo de referencia puede incluir uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de los grupos incluidos en la definición de Z. De esta manera, cuando hay dos o más sustituyentes del grupo Z, estos pueden ser iguales o diferentes.

"Halo" o "halógeno", como se usa en este documento, puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

35 "Alquilo C₁-C₈", como se usa en este documento, indica alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1-8 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tales como C₆ o C₃, a continuación, la definición se debe modificar de acuerdo con lo anterior, tal como "Alquilo C₁-C₄" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo.

"Alcoxi C₁-C₈", como se usa en este documento, indica alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1-8 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆ o C₃, entonces la definición se debe modificar de acuerdo con lo anterior, tal como "alcoxi C₁-C₄" representará metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi.

5 "Haloalquilo C₁-C₄", como se usa en este documento, indica alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1-4 átomos de carbono con al menos un hidrógeno sustituido con un halógeno. Si un número diferente de átomos de carbono se especifica, tal como C₆ o C₃, entonces la definición se debe modificar de acuerdo con lo anterior, tal como "Haloalquilo C₁-C₄" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo que tiene al menos un hidrógeno sustituido con halógeno, tal como donde el halógeno es flúor: (CF₃)₂CH-, CH₃-CF₂-, CF₃CF₂-, CF₃,
10 CF₂H-, CF₃CF₂CHCF₃ o CF₃CF₂CF₂CF₂-.

"Hidroalquilo C₁-C₈", como se usa en este documento, indica alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1-8 átomos de carbono con al menos un hidrógeno sustituido con un grupo hidroxilo. Si un número diferente de átomos de carbono se especifica, tal como C₆ o C₃, entonces la definición se debe modificar de acuerdo con lo anterior, tal como "hidroalquilo C₁-C₄" representará metilo, etil, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo que tiene al menos un hidrógeno sustituido con un grupo hidroxilo.
15

El término "alqueno C₂₋₈" como se usa en este documento se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene desde 2 a 8 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono a carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen etenilo, propenilo, butenilo y pentenilo. A menos que se especifique una estructura particular, los términos butenilo y pentenilo etc. incluyen todos los posibles isómeros *E* y *Z*.

20 El término "cicloalquilo C₃₋₈" como se usa en este documento se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "alqueno" indica una cadena de hidrocarburo saturada de cadena lineal o ramificada que contiene entre 1 y 8 átomos de carbono. Si un número diferente de átomos de carbono se especifica, tal como C₆ o C₃, entonces la definición se debe modificar de acuerdo con lo anterior. "Amino-alquilo C₁-C₈" y "amino-alcoxi C₁-C₈" indican amino unido por un átomo de nitrógeno con alquilo C₁-C₈, por ejemplo, NH₂-(C₁-C₈)-, o con alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, NH₂-(C₁-C₈)-O-. Si un número diferente de átomos de carbono se especifica, tal como C₆ o C₃, entonces la definición se debe modificar de acuerdo con lo anterior.
25

"Alquilo C₁-C₈-amino" y "di(alquilo C₁-C₈)amino" indican alquilo C₁-C₈, como se ha definido anteriormente, unido por un átomo de carbono con un grupo amino. Los grupos alquilo C₁-C₈ en di(alquilo C₁-C₈)amino pueden ser iguales o diferentes. Si un número diferente de átomos de carbono se especifica, tal como C₆ o C₃, entonces la definición se debe modificar de acuerdo con lo anterior.
30

"Amino-(hidroxil)-alquilo C₁-C₈" indica amino unido por un átomo de nitrógeno con alquilo C₁-C₈ e hidroxil unido por un átomo de oxígeno con el mismo alquilo C₁-C₈. Si un número diferente de átomos de carbono se especifica, tal como C₆ o C₃, entonces la definición se debe modificar de acuerdo con lo anterior.

35 "Alquilo C₁-C₈-carbonilo" y "alcoxi C₁-C₈-carbonilo", como se usa en este documento, indican alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈, respectivamente, como se ha definido anteriormente, unido por un átomo de carbono a un grupo carbonilo. Si un número diferente de átomos de carbono se especifica, tal como C₆ o C₃, entonces la definición se debe modificar de acuerdo con lo anterior.

40 "Cicloalquilo C₃-C₈-carbonilo", como se usa en este documento, indica cicloalquilo C₃-C₈, como se ha definido anteriormente, unido por un átomo de carbono a un grupo carbonilo. Si un número diferente de átomos de carbono se especifica, tal como C₆ o C₃, entonces la definición se debe modificar de acuerdo con lo anterior.

"Aralquilo C₇-C₁₄", como se usa en este documento, indica alquilo, por ejemplo, alquilo C₁-C₄, como se ha definido anteriormente, sustituido por un grupo carbocíclico C₆-C₁₀-aromático, como se define en este documento. Si un número diferente de átomos de carbono se especifica, tal como C₆ o C₃, entonces la definición se debe modificar de acuerdo con lo anterior.
45

"Cicloalquilo C₃-C₁₅", como se usa en este documento, indica un cicloalquilo que tiene 3- a 15-átomos de carbono en el anillo que es saturado o parcialmente saturado, tal como un cicloalquilo C₃-C₈. Ejemplos de cicloalquilos C₃-C₁₅ incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo o un grupo bicíclico, tal como biciclooctilo, biciclononilo que incluye indanilo e indenilo y biciclodecilo. Si un número diferente de átomos de carbono se especifica, tal como C₆, entonces la definición se debe modificar de acuerdo con lo anterior. "arilo" o "grupo carbocíclico"
50

C₆-C₁₅-aromático", como se usa en este documento, indica un grupo aromático que tiene de 6- a 15-átomos de carbono en el anillo. Ejemplos de grupo aromático carbocíclicos C₆-C₁₅ incluyen, pero no se limitan a, fenilo, fenileno, bencenotriilo, naftilo, naftileno, naftalenotriilo o antrileno. Sí un número diferente de átomos de carbono se especifica, tal como C₁₀, entonces la definición se debe modificar de acuerdo con lo anterior.

5 "Heterociclilo de 4 a 8 miembros", "heterociclilo de 5 a 6 miembros", "heterociclilo de 3 a 10 miembros", "heterociclilo de 3 a 14 miembros", "heterociclilo de 4 a 14 miembros" y "heterociclilo de 5 a 14 miembros", se refiere, 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 al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede estar saturado, parcialmente saturado o insaturado (aromático). El heterociclilo incluye grupos de anillo individuales, grupos de anillo fusionados y grupos en puente. Ejemplos de tales heterociclilos 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, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotopirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, indazol, quinolina, indazol, indol, 8-azabicyclo [3.2.1] octano o tiazol.

Un segundo aspecto de la invención provee un compuesto de fórmula I o II como se define en cualquier parte en este documento para uso como un producto farmacéutico.

Un aspecto adicional de la invención provee un compuesto de fórmula I o II para uso en el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica, particularmente una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias o hidratación de la mucosa. Tales condiciones incluyen, por ejemplo, fibrosis quística, disquinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del tracto respiratorio, carcinoma pulmonar, xerostomía y queratoconjuntivitis sive, o estreñimiento (IBS, IBD, inducida por opioides).

Incluso otro aspecto de la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) o (II), como se define en cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria u alérgica, particularmente una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias o hidratación de la mucosa.

Una realización de la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) o (II), como se define en cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica seleccionada entre fibrosis quística, disquinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del tracto respiratorio, carcinoma pulmonar, xerostomía y queratoconjuntivitis sive, o estreñimiento (IBS, IBD, inducida por opioides).

Una realización de la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) o (II), como se define en cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica que es la fibrosis quística.

Se describe además un método para la prevención o tratamiento de una condición o enfermedad mediada por CFTR que comprende administrar una cantidad efectiva de al menos un compuesto como se describe en este documento a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento. Tal condición o enfermedad mediada por CFTR se selecciona entre fibrosis quística, disquinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del tracto respiratorio, carcinoma pulmonar, xerostomía y queratoconjuntivitis sive, o estreñimiento (IBS, IBD, inducida por opioides).

A lo largo de esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto indique lo contrario, la palabra "comprenden", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", se debe entender que implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

Tal como se utiliza en este documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad y propiedades de los compuestos de esta invención y, que por lo general no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de 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, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato,

5 bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilinato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

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

10 Los ácidos orgánicos a partir de los cuales las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, y ácido sulfosalicílico.

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

15 Las bases inorgánicas de las que las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; en particular las sales apropiadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

20 Las bases orgánicas a partir de las cuales las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, amina primaria, secundaria, y terciaria, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, las resinas básicas de intercambio iónico, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

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

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

35 Los compuestos de la invención, i.e. los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales apropiados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) mediante conocidos procedimientos de formación de cocristales. Tales procedimientos incluyen molienda, calentamiento, cosublimación, cofusión, o poner en contacto compuestos en solución de fórmula (I) con el formador de cocristales bajo condiciones de cristalización y aislamiento de cocristales formados de ese modo. Formadores de cocristales apropiados incluyen los descritos en WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención provee además cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

40 Como se usa en este documento, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza en este documento, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones de estereoisómeros que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles la una con la otra. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando proceda. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares la una con la otra. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar ya sea por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden ser designados (+) o (-)

5) dependiendo de la dirección (dextro o levógiro) que rotan la luz polarizada plana en la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos en este documento contienen uno o más centros asimétricos o ejes y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como -(R) o -(S). La presente invención se entiende que incluye todos estos isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros -(R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resueltos usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente del cicloalquilo puede tener una configuración -cis o -trans. Todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

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

15 De acuerdo con lo anterior, como se usa en este documento 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 (cis o trans) geométricos sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

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

25 Cualquiera de los racematos resultantes de productos finales o productos intermedios se pueden resolver en los antípodos ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por lo tanto, una unidad estructural básica se puede emplear para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

35 Dado que los compuestos de la invención están destinados para su uso en composiciones farmacéuticas, será fácil de entender que se proporcionan todos ellos preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos 60% de pureza, más adecuadamente al menos 75% de pureza y preferiblemente al menos el 85%, especialmente al menos 98% de pureza (los % son en un peso para base de peso). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden utilizar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener al menos 1%, más adecuadamente al menos 5% y preferiblemente desde 10 a 59% de un compuesto de la invención.

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

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

45 También se pretende que cualquier fórmula dada en este documento represente formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento excepto en que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define en este documento, por ejemplo, aquellos en los que los isótopos radiactivos, tales como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C , están presentes. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución tisular de fármacos o en el sustrato, o en el

tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos revelados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente, disponible fácilmente por un reactivo no marcado isotópicamente.

La sustitución adicional, con isótopos más pesados, en particular de deuterio (i.e., ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento en la vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación 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) o (II). La concentración de dichos isótopos más pesados, específicamente deuterio, puede ser definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa en este documento significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se indica deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio) , al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) o (II) generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en el arte o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes usando, apropiados reactivos marcados isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

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

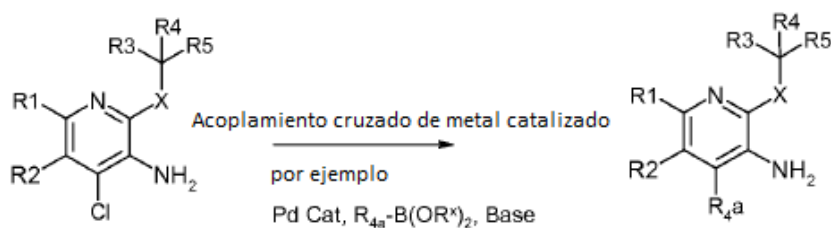
Los compuestos de la invención, i.e. los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales apropiados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) mediante procedimientos conocidos de formación de cocristales. Tales procedimientos incluyen molienda, calentamiento, cosublimación, cofusión, o poner en contacto los compuestos en solución de fórmula (I) o fórmula (II) con el formador de cocristales bajo condiciones de cristalización y aislamiento de cocristales formados de ese modo. Los formadores de cocristales apropiados incluyen los descritos en WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención provee además cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II).

Síntesis

En general, los compuestos de acuerdo con la fórmula I o (II) se pueden sintetizar por las rutas descritas en el esquema 1, a 18 y los Ejemplos.

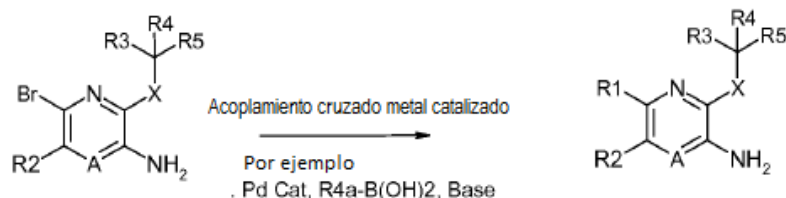
Cuando A es CR^{4a} y R^{4a} es alquilo, arilo o heteroarilo, se pueden sintetizar los compuestos de acuerdo con el esquema general 1

Esquema 1



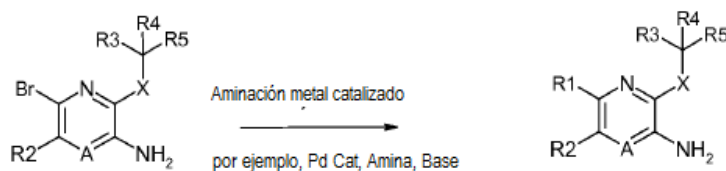
Cuando R¹ es alquilo o arilo y A es N o CH, se pueden sintetizar los compuestos de acuerdo con el esquema 2. B(OR^x)₂ se refiere a un agente de acoplamiento ácido borónico o éster boronato.

Esquema 2



Cuando R¹ es alquilo amino, A es N o CH, se pueden sintetizar los compuestos de acuerdo con el esquema 3.

Esquema 3

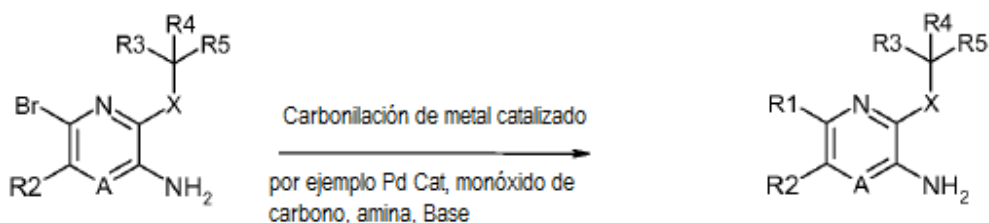


5

Las condiciones de Buchwald son apropiadas para la aminación de metal catalizado y son conocidas para los expertos.

Cuando R¹ es carboxamida y A es CH, se pueden sintetizar los compuestos de acuerdo con el esquema 4.

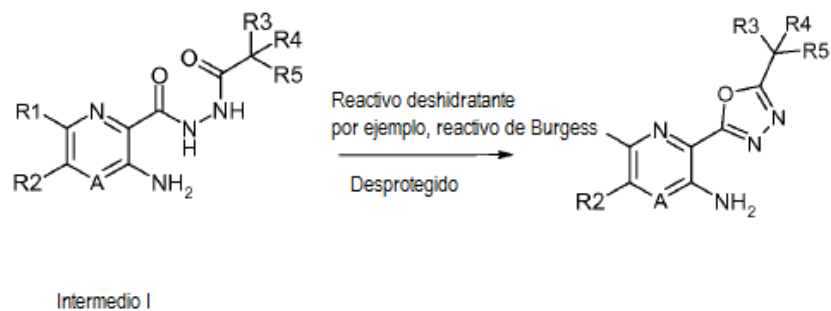
Esquema 4



También se pueden trabajar reactivos alternativos al gas monóxido de carbono, tal como Mo(CO)₆.

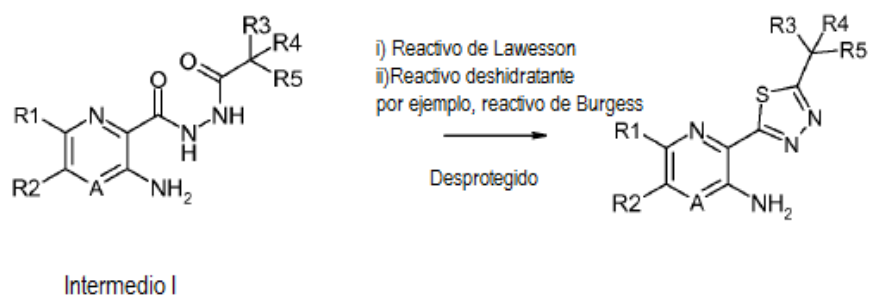
10 En los esquemas 1 - 4, se puede utilizar un catalizador de paladio apropiado tal como [1,1'-bis (di-tertbutilfosfino) ferroceno] dicloropaladio (II). Una persona experta en el arte entendería que también se pueden trabajar otros catalizadores de paladio.

Cuando X es oxadiazol, se pueden sintetizar los compuestos de acuerdo con el esquema general 5, a continuación.

Esquema 5

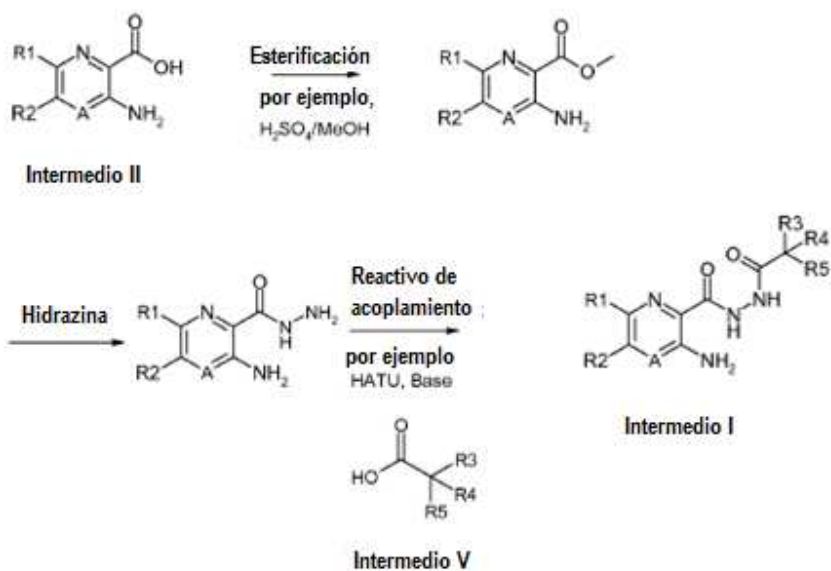
Un agente deshidratante apropiado es el reactivo de Burgess o trifetilfosfina/hexacloroetano. Una persona experta en el arte entendería que también se pueden trabajar otros agentes deshidratantes.

5 Cuando X es tiadiazol, se pueden sintetizar los compuestos de acuerdo con el esquema general 6, mostrado a continuación.

Esquema 6

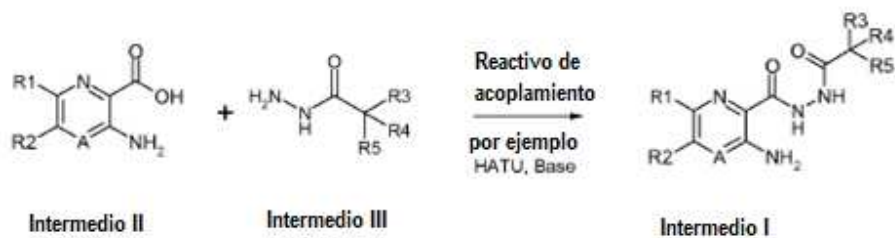
El intermedio I se puede sintetizar por el método mostrado en el esquema 7 o esquema 8

Esquema 7



O alternativamente

Esquema 8



El ácido carboxílico, intermedio V, está disponible comercialmente, o tiene una síntesis publicada.

- 5 El intermedio III se puede sintetizar de acuerdo con el esquema general 9

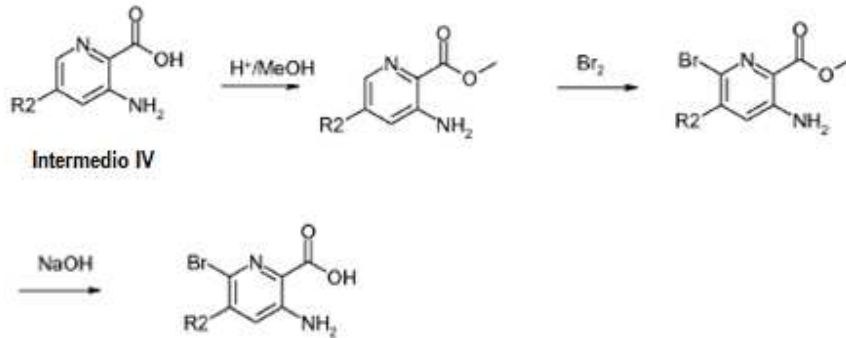
Esquema 9



El éster de carboxilato de metilo se obtiene por esterificación del intermedio V utilizando los métodos de conocidos para una persona experta en el arte.

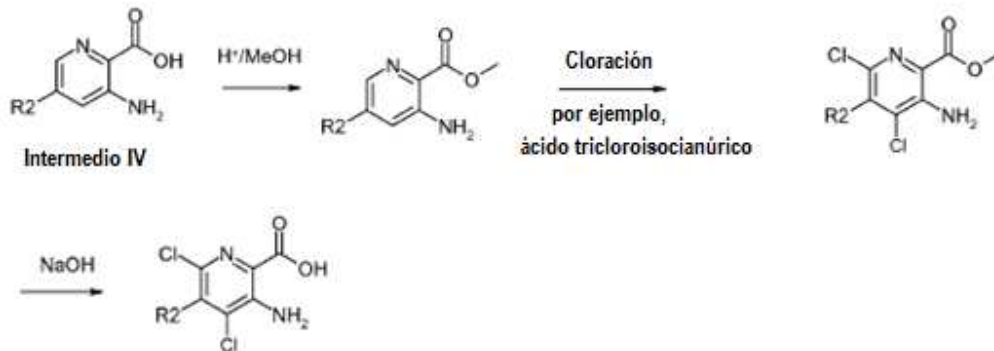
Cuando R¹ es halógeno y A es CH, el intermedio II se puede sintetizar de acuerdo con el esquema general 10

Esquema 10



Cuando R¹ es halógeno, A es CR^{4a} y R^{4a} es halógeno, el intermedio II se puede sintetizar de acuerdo con el esquema 11.

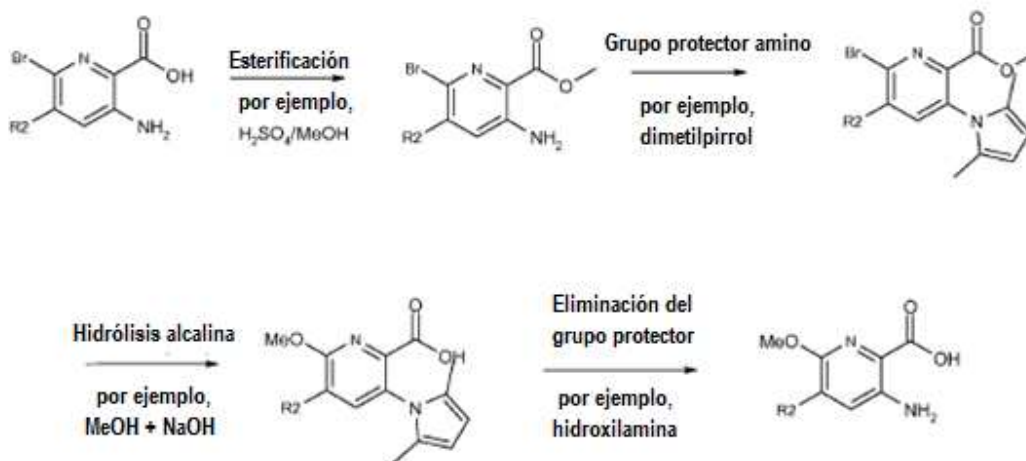
Esquema 11



5

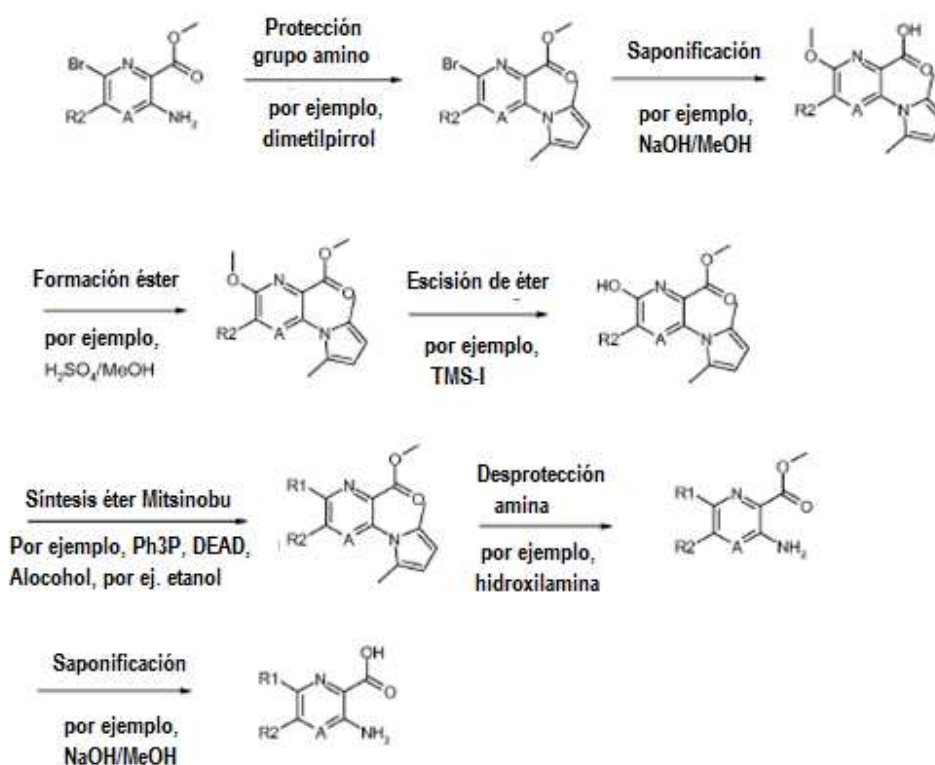
Cuando R¹ es metoxi y A es CH, el intermedio II se puede sintetizar de acuerdo con el esquema general 12.

Esquema 12



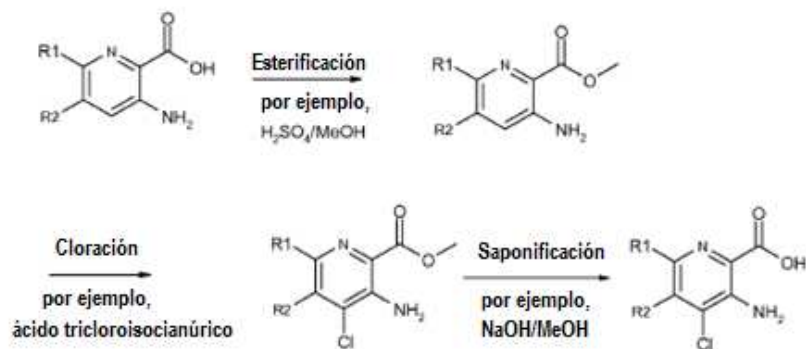
Cuando R¹ es alquiloxy y A es CH, el intermedio II se puede sintetizar de acuerdo con el esquema general 13.

Esquema 13



Cuando R¹ es alcoxi, A es CR^{4a} y R^{4a} es halógeno, el intermedio II se puede sintetizar de acuerdo con el esquema general 14.

Esquema 14



Cuando R^1 es alquilo, arilo o heteroarilo y A es CH, el intermedio II se puede sintetizar de acuerdo con el esquema general 15.

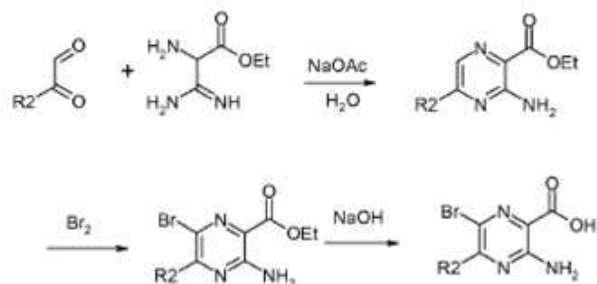
Esquema 15



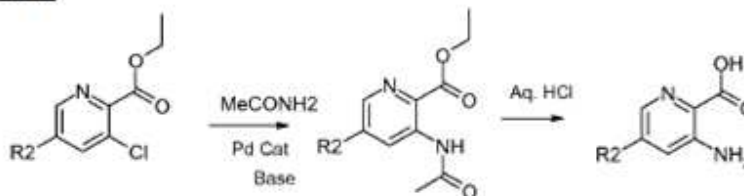
- 5 Un catalizador de paladio apropiado para usar es el [1,1'-bis (di-tertbutilfosfino) ferroceno] dicloropaladio(II). Una persona experta en el arte entendería que también se pueden trabajar otros catalizadores de paladio.

Cuando R^1 es halógeno y A es nitrógeno, el intermedio II se puede sintetizar de acuerdo con el esquema general 16

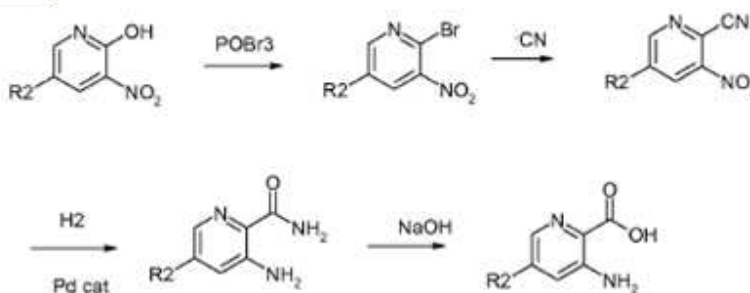
Esquema 16



El intermedio IV se puede sintetizar de acuerdo con el esquema general 17 o esquema 18

Esquema 17

O alternativamente

Esquema 18

- 5 La persona experta apreciará que las rutas sintéticas generales descritas anteriormente muestran reacciones comunes para transformar los materiales de partida según se requiera. Las condiciones de reacción específicas no se proporcionan, pero estas son bien conocidas para los expertos en el arte y se considera que las condiciones apropiadas están dentro del conocimiento general común de la persona experta.

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

- 10 Los compuestos de fórmula (I) o (II), en forma libre, se pueden convertir en forma de sal, y viceversa, de una manera convencional entendida por los expertos en el arte. Los compuestos en forma libre o de sal se pueden obtener en forma de hidratos o solvatos que contienen un solvente utilizado para la cristalización. Los compuestos de fórmula (I) o (II) se pueden recuperar de las mezclas de reacción y purificar de una manera convencional. Los isómeros, tales como estereoisómeros, se pueden obtener de una manera convencional, por ejemplo, por cristalización fraccionada o síntesis asimétrica a partir de materiales de partida asimétricamente sustituidos según el caso, por ejemplo, ópticamente activos.

- 15 Los compuestos de fórmula (I) o (II) se pueden preparar, por ejemplo, utilizando las reacciones y técnicas descritas a continuación y en los ejemplos. Las reacciones se pueden llevar a cabo en un solvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y apropiados para las transformaciones que se realizan. Se entenderá por los expertos en el arte de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto a veces requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema del proceso particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

- 20 Los diversos sustituyentes en los intermedios de síntesis y productos finales mostrados en los siguientes esquemas de reacción pueden estar presentes en sus formas completamente elaboradas, con grupos protectores apropiados cuando sea necesario como se entiende por un experto en el arte, o en formas precursoras que se puede elaborar más tarde en sus formas finales mediante métodos conocidos para un experto en el arte. Los sustituyentes también se pueden adicionar en varias etapas en toda la secuencia de síntesis o después de la finalización de la secuencia de síntesis. En muchos casos, las manipulaciones de grupos funcionales comúnmente utilizados se pueden utilizar para transformar un intermedio en otro intermedio, o un compuesto de fórmula (I) o (II) en otro compuesto de fórmula (I) o (II). Ejemplos de tales manipulaciones son conversión de un éster o una cetona a un alcohol; conversión de un éster a una cetona; interconversiones de ésteres, ácidos y amidas; alquilación, acilación y sulfonilación de alcoholes y aminas; y muchos otros. Los sustituyentes también se pueden adicionar utilizando reacciones comunes, tales como alquilación, acilación, halogenación u oxidación. Algunas obras de referencia que dan ejemplos y referencias a la literatura primaria de la

30

5 síntesis orgánica para muchas manipulaciones de grupos funcionales, así como otras transformaciones comúnmente utilizadas en la técnica de la síntesis orgánica son March's Organic Chemistry, 5th Edition, Wiley and Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky et al. (series editors), Pergamon (1995); y Comprehensive Organic Synthesis, Trost and Fleming (series editors), Pergamon (1991). También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección bien ponderada del grupo protector utilizado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Los múltiples grupos protectores dentro de la misma molécula pueden ser elegidos de tal manera que cada uno de estos grupos protectores ya sea se puedan retirar sin eliminación de otros grupos protectores en la misma molécula, o varios grupos protectores se puedan eliminar utilizando la misma etapa de reacción, dependiendo del resultado deseado. Una cuenta autorizada describiendo muchas alternativas al practicante entrenado es Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons (1999)

Actividad farmacológica

15 Con respecto a su modulación de la actividad del CFTR, los compuestos de fórmula (I), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a partir de ahora alternativamente denominados como "agentes de la invención", son útiles en el tratamiento de condiciones que responden a la modulación de la actividad del CFTR, en particular las condiciones que se benefician de la hidratación de la mucosa tal como la fibrosis quística.

20 Las enfermedades mediadas por la modulación de la actividad del CFTR, incluyen enfermedades asociadas con la regulación de los volúmenes de fluido a través de las membranas epiteliales. Por ejemplo, el volumen de líquido de la superficie de las vías respiratorias es un regulador clave de la depuración mucociliar y el mantenimiento de la salud pulmonar. La modulación de la actividad del CFTR promoverá la acumulación de líquido en el lado de la mucosa del epitelio de las vías respiratorias de promoviendo así la eliminación del moco y previniendo la acumulación de moco y esputo en los tejidos respiratorios (incluidas las vías respiratorias pulmonares). Tales enfermedades incluyen enfermedades respiratorias, tales como la fibrosis quística, disqueneia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, infecciones del tracto respiratorio (agudas y crónicas; víricas y bacterianas) y carcinoma pulmonar. Las enfermedades mediadas por la modulación de la actividad del CFTR también incluyen enfermedades distintas de las enfermedades respiratorias que se asocian con la regulación anormal del líquido a través de un epitelio, quizás relacionada con la fisiología anormal de los líquidos superficiales protectores sobre su superficie, por ejemplo, el síndrome de Sjögren, xerostomía (boca seca) o queratoconjuntivitis sicca (ojo seco). Adicionalmente, la modulación de la actividad del CFTR en el riñón se podría usar para promover la diuresis y con ello inducir un efecto hipotensor.

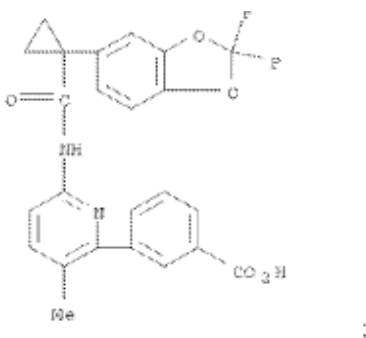
El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

35 El asma incluye asma intrínseca (no alérgica) y asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquítica, asma inducida por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de una infección bacteriana. El tratamiento del asma también se debe entender como que abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo, de menos de 4 o 5 años de edad, que exhiben síntomas de sibilancias y diagnosticados o diagnosticables como "lactantes con sibilancias", una categoría de paciente establecido de gran preocupación médica y ahora a menudo identificada como asmáticos incipientes o de fase temprana. (Para mayor comodidad esta condición asmática particular, se conoce como "síndrome de lactantes con sibilancia".)

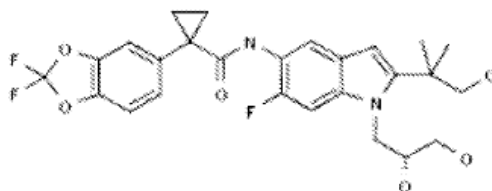
40 La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma será evidenciada por la reducción de la frecuencia o severidad del ataque sintomático, por ejemplo, de un ataque asmático agudo o broncoconstrictor, las mejoras en la función pulmonar o la mejora de la hiperreactividad de las vías respiratorias. Se puede evidenciar además por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática, i.e., terapia para o destinada a restringir o abortar el ataque sintomático cuando se produce, por ejemplo, anti-inflamatoria (por ejemplo, cortico-esteroides) o broncodilatador. El beneficio profiláctico en el asma puede, en particular, ser aparente en sujetos propensos a "congestión matutina". La "congestión matutina" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizado por ataque de asma, por ejemplo, entre las horas de aproximadamente 4-6 am, i.e., en un momento de manera normal, substancialmente distante de cualquier terapia de asma sintomática administrada previamente.

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

- La enfermedad de ojo seco se caracteriza por una disminución en la producción acuosa de lágrimas y perfiles anormales de mucina, proteína y lipídicos de la película lagrimal. Existen muchas causas de ojo seco, algunas de las cuales incluyen la edad, la cirugía ocular con láser, la artritis, medicamentos, quemaduras químicas y térmicas, alergias y enfermedades, tales como fibrosis quística y síndrome de Sjögren. El aumento de la secreción de aniones a través del CFTR mejoraría el transporte de fluidos desde las células endoteliales corneales y las glándulas secretoras que rodean el ojo para aumentar la hidratación de la córnea. Esto ayudaría a aliviar los síntomas asociados con la enfermedad del ojo seco.
- El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune en la que el sistema inmune ataca las glándulas productoras de humedad a lo largo del cuerpo, incluyendo ojos, boca, piel, tejido respiratorio, hígado, vagina e intestino. Los síntomas incluyen ojo seco, sequedad de la boca y vagina seca, así como enfermedad pulmonar. La enfermedad también está asociada a la artritis reumatoide, lupus sistémico, esclerosis sistémica y polimiositis/dermatomiositis. Se cree que el tráfico defectuoso de proteína que causa la enfermedad, por lo que las opciones de tratamiento son limitadas. Los moduladores de la actividad del CFTR pueden hidratar los diversos órganos afectados por la enfermedad y ayudar a aliviar los síntomas asociados.
- La idoneidad de moduladores de la actividad del CFTR como un tratamiento de una enfermedad que se beneficia de la hidratación de la mucosa se puede ensayar mediante la determinación del movimiento de los iones de cloruro en un ensayo basado en células apropiado. Por ejemplo, se pueden utilizar las células individuales o epitelios confluentes que expresan endógenamente, o por ingeniería genética para sobreexpresar el CFTR, para evaluar la función de canal usando técnicas electrofisiológicas o estudios de flujo iónico. Véanse los métodos descritos en: Hirsh et al., J Pharm Exp Ther (2004); Moody et al., Am J Physiol Cell Physiol (2005).
- Los moduladores de la actividad del CFTR, incluyendo los compuestos de fórmula (I), también son útiles como agentes coterapéuticos para uso en combinación con otras sustancias farmacéuticas, tales como sustancias farmacéuticas anti-inflamatorias, broncodilatadoras, antihistamínicas o antitusivos, en particular en el tratamiento de la fibrosis quística o enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias tales como aquellas mencionadas anteriormente, 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 tales fármacos.
- Los compuestos de fórmula (I) o (II) se pueden mezclar con la otra sustancia farmacéutica en una composición farmacéutica fija o se pueden administrar por separado, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia farmacéutica.
- De acuerdo con lo anterior, la invención incluye como un aspecto adicional una combinación de un modulador de la actividad del CFTR con agentes osmóticos (solución salina hipertónica, dextrano, manitol, xilitol), bloqueadores de los ENaC, una sustancia farmacéutica anti-inflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica, antitusiva, antibiótico y/o DNasa, en donde el modulador de la actividad del CFTR y la sustancia farmacológica adicional puede estar en la misma o diferente composición farmacéutica.
- Los antibióticos apropiados incluyen antibióticos macrólidos, por ejemplo, tobramicina (TOBI™).
- Las sustancias farmacéuticas DNasa apropiadas incluyen domasa alfa (Pulmozyme™), una solución altamente purificada de desoxirribonucleasa humana recombinante I (DNasa hr), que escinde selectivamente el ADN. La domasa alfa se utiliza para tratar la fibrosis quística.
- Otras combinaciones útiles de moduladores de la actividad del CFTR con fármacos anti-inflamatorios son aquellas con antagonistas de receptores de quimioquinas, 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, particularmente, antagonistas de CCR 5, tal como antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D; antagonistas de Takeda, tal como *N*-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metil-fenil)-5*H*-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahydro-*N,N*-dimetil-2*H*-piran-4-aminio cloruro (TAK-770); y antagonistas de CCR-5 descritos en USP 6,166,037 (particularmente las reivindicaciones 18 y 19), WO 00/66558 (particularmente la reivindicación 8), WO 00/66559 (particularmente la reivindicación 9), WO 04/018425 y WO 04/026873.
- Los fármacos antiinflamatorios apropiados incluyen esteroides, en particular, glucocorticoesteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona, o esteroides descritos en WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente los 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 del receptor de glucocorticoides no-esteroides, tales como los descritos en DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO



y



VX-661

- 5 De acuerdo con lo anterior, se revela también un método para el tratamiento de una afección sensible a la modulación de la actividad del CFTR, por ejemplo, enfermedades asociadas con la regulación de volúmenes de fluido a través de membranas epiteliales, particularmente una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, que comprende administrar a un sujeto, particularmente un sujeto humano, en necesidad del mismo un compuesto de fórmula (I) o (II), en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
- 10 En otro aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula (I) o (II), en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección sensible a la modulación de la actividad del CFTR, particularmente una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, por ejemplo, fibrosis quística y COPD.

15 Los agentes de la invención se pueden administrar por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de un comprimido o cápsula; parenteralmente, por ejemplo, por vía intravenosa; por inhalación, por ejemplo, en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias; por vía intranasal, por ejemplo, en el tratamiento de la rinitis alérgica; por vía tópica a la piel; o rectal. En un aspecto adicional, la invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para el mismo. La composición puede contener un agente coterapéutico, tal como un fármaco antiinflamatorio, broncodilatador, antihistamínico o antitusivo como se describe anteriormente. Tales composiciones se pueden preparar usando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el arte galénico. De esta manera, las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de entrega transdérmicos, por ejemplo, parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender formulaciones en aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones de polvo seco.

25 Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, preferiblemente contiene, por ejemplo, un propulsor hidro-fluoro-alcano (HFA), tal como HFA134a o HFA227 o una mezcla de éstos, y puede contener uno o más cosolventes conocidos en la técnica, tal como etanol (hasta 20% en peso), y/o uno o más surfactantes, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, y/o uno o más agentes de carga, tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación en polvo seco, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) o (II) que tiene un diámetro de partícula hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o portador, tal como lactosa, de la deseada distribución de tamaño de partícula y un compuesto que ayuda 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, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) o (II), ya sea disuelto, o suspendido, en un vehículo que contiene agua, un cosolvente, tal como etanol o propilenglicol y un estabilizador, que puede ser un surfactante.

30

35

Aspectos adicionales de la invención incluyen:

(a) un compuesto de fórmula (I) o (II) en forma inhalable, por ejemplo, en un aerosol u otra composición atomizable o en partículas inhalables, por ejemplo, en forma micronizada;

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

5 (c) un producto farmacéutico que comprende un compuesto de fórmula (I) en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y

(d) un dispositivo de inhalación que contiene un compuesto de fórmula I o II en forma inhalable.

10 Las dosificaciones de los compuestos de fórmula (I) o (II) empleadas en la práctica de la presente invención variarán por supuesto dependiendo, por ejemplo, de la condición particular que se va a tratar, el efecto deseado y el modo de administración. En general, las dosificaciones diarias apropiadas para administración por inhalación son del orden de 0.005-10 mg, mientras que para la administración oral las dosis diarias apropiadas son del orden de 0.05-100 mg.

Uso y ensayo de productos farmacéuticos

15 Los compuestos de fórmula (I) o (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables, en lo sucesivo denominados alternativamente como "agentes de la invención", son útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos son moduladores de la actividad del CFTR apropiados y se pueden probar en los siguientes ensayos.

Ensayo del potencial de membrana

La actividad del CFTR se puede cuantificar midiendo el potencial transmembrana. Los medios para medir el potencial transmembrana en un sistema biológico pueden emplear un número de métodos incluyendo ensayos del potencial transmembrana basados en fluorescencia óptica y electrofisiológica.

20 El ensayo de potencial de membrana óptico utiliza un colorante potenciométrico cargado negativamente, tal como el colorante del potencial de membrana 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. 2002 Feb;7(1):79-85) que, cuando es extracelular se une a un agente de apagado. Tras la despolarización celular del colorante cargado negativamente se redistribuye al compartimiento
25 intracelular, no unido desde el agente de apagado impermeable a la membrana, produciendo un aumento de la fluorescencia. Este cambio en la fluorescencia es proporcional al cambio en el potencial transmembrana que puede resultar de la actividad del CFTR. Los cambios en la fluorescencia se pueden monitorizar en tiempo real por un detector de fluorescencia equipado de manera apropiada tal como el FLIPR (lector de placas de imágenes fluorométricas) en placas de microtitulación de 96 o 384 pozos.

30 Cultivo de células:

35 Para los experimentos de potencial de membrana se utilizaron células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan establemente el canal F508-CFTR. Las células se mantuvieron a 37 °C en CO₂ al 5% v/v a 100% de humedad en medio Eagles modificado (MEM) suplementado con suero de ternera fetal 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 cm². Para ensayos de potencial de membrana, las células se sembraron en placas de 96 pozos a 40,000 células por pozo, se dejaron adherir y después se mantuvieron a 26 °C, durante 48 horas para facilitar la inserción de canal.

Ensayo potenciador:

40 El ensayo de selección de potencial de membrana utiliza un ion cloruro bajo que contiene la solución extracelular (~ 5 mM) combinado con un protocolo de doble adición. La primera adición fue de solución reguladora con o sin compuesto de ensayo seguido 5 minutos más tarde por una adición de forskolina (1-20 µM) - este protocolo favorece el flujo de salida máximo de cloruro en respuesta a la activación de F508-CFTR. El F508-CFTR mediado por el flujo de salida de iones cloruro conduce a una despolarización de la membrana que se controla ópticamente por el colorante FMP.

Soluciones:

45 Cloruro extracelular bajo (mM): Na-gluconato 120, CaCl₂ 1.2, KH₂PO₄ 3.3, K₂HPO₄ 0.8, MgCl₂ 1.2, D-glucosa 10.0, HEPES 20.0, colorante FMP pH 7.4 con NaOH: compuestos de acuerdo con las instrucciones del fabricante en solución

extracelular baja en cloruro detallada anteriormente, a una concentración final 10x, y se almacena como alícuotas de 1 mL a -20 °C.

Ensayo IonWorks Quattro:

5 La actividad del CFTR también se puede cuantificar electrofisiológicamente utilizando la configuración de célula completa de la técnica de *patch clamp* (Hamill et al Pflugers Arch 1981). Este ensayo mide directamente las corrientes asociadas con el flujo de cloruro a través de canales del CFTR, mientras que mantiene o ajusta la tensión transmembrana. Este ensayo puede utilizar ya sea micropipetas de vidrio individuales o arreglos planos paralelos para medir la actividad del CFTR de sistemas de células nativas o recombinantes. Las corrientes medidas utilizando arreglos planos paralelos se pueden cuantificar usando un instrumento equipado de manera apropiada tal como el IonWorks Quattro (Molecular Devices) o el Qpatch (Sophion). El sistema Quattro puede medir corrientes del CFTR ya sea de una sola célula por pozo registrado (configuración HT) o, alternativamente, a partir de una población de 64 células por pozo (Población Patch Clamp 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. 2006 Aug;11 (5):488-96).

15 Cultivo de células:

Para los experimentos IonWorks Quattro se utilizaron células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan establemente el canal del F508-CFTR. Las células se mantuvieron a 37 °C en CO₂ al 5% v/v a 100% de humedad en D-MEM suplementado con 10% (v/v) de FCS, 100 U/mL de penicilina/estreptomocina, NEAA al 1% (v/v), 1 mg/mL de zeocina y 500 ug/mL de higromicina B. Para los experimentos, las células se cultivaron en matraces de cultivo de tejido de 225 cm² hasta cerca de la confluencia y luego se cultivaron a 26 °C, durante 48-72 horas para facilitar la inserción de canal. Las células se retiraron del matraz y se resuspendieron en ya sea solución de registro extracelular para la experimentación inmediata o, alternativamente, en medio de crecimiento suplementado con DMSO al 10% v/v y se congelaron a -80 °C como alícuotas de 1-2 mL para su uso en una fecha posterior.

Ensayo de potenciador:

25 Las células, a una densidad de 1.5-3 millones por mL, se colocaron en el sistema Quattro, se adicionaron al arreglo de placa plana y los sellos se dejaron establecer durante 5-10 minutos. Después de evaluar las resistencias de sellado (comúnmente > 50 M), el acceso de células enteras se obtuvo mediante la perforación con 100 µg/mL de anfotericina B. Las corrientes de referencia se midieron mediante un barrido antes del compuesto obtenido mediante la aplicación de una rampa de tensión de -100 a +100 mV. Esto fue seguido de la adición de ya sea solución reguladora o compuesto de ensayo diluido en la solución extracelular suplementada con forskolina 20 µM, a cada uno de los 384 pozos del arreglo de placa plana. Después de la etapa de incubación (5-20 minutos) las corrientes después del compuesto, se midieron de nuevo mediante la aplicación de una rampa de tensión de -100 a +100 mV. La diferencia en las corrientes entre los barridos antes y después del compuesto define la eficacia de la potenciación del CFTR.

Soluciones:

35 Solución extracelular (ECS): NaCl 145 mM, CsCl 4 mM, D-glucosa 5 mM, TES 10 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7.4 con NaOH

Solución reguladora intracelular (ICS): ácido L-aspártico 113 mM, CsOH 113 mM, CsCl 27 mM, NaCl 1 mM, MgCl₂ 1 mM, EGTA 1 mM, TES 10 mM. pH 7.2 con CsOH. Se esterilizó por filtración antes de su uso.

Ensayo de transporte de iones:

40 Otro método para medir la función del CFTR es medición de corto circuito de la cámara de Ussings. Las células epiteliales de ingeniería o nativas se cultivan hasta monocapa confluyente en un filtro semipermeable y en sándwich entre dos bloques de plexiglás. El flujo de iones cloruro a través del CFTR desde un lado de los epitelios al otro se puede cuantificar midiendo el flujo de corriente mientras se mantiene el potencial transepitelial a 0 mV. Esto se consigue utilizando electrodos de base de agar llenos de KCl hasta tanto sujetar la monocapa celular como medir el flujo de las corrientes.

Cultivo de células:

Las células FRT que expresan establemente ΔF508-CFTR se cultivaron sobre plástico en medio F-12 modificado de Coon suplementado con NaHCO₃ 32 mM, suero bovino fetal al 10% v/v, L-glutamina 2 mM, 100 U/mL de penicilina, 100

5 mg/mL de estreptomicina y 30 mg/mL de higromicina B como el medio de crecimiento. Para los experimentos en la cámara Ussing, las células se cultivaron como epitelios polarizados en insertos de soporte permeable de Snapwell (500000 células/inserto en medio de crecimiento) y se cultivaron durante 7 a 9 días. Los insertos se alimentaron con medio fresco de crecimiento F-12 modificado de Coon cada 48 horas, y 24 horas antes del experimento de la cámara de Ussing. Para aumentar la expresión de la proteína $\Delta F508$ -CFTR en la superficie celular, las placas se incubaron a 27 °C, durante 48 h antes de realizar un experimento de la cámara de Ussing.

Ensayo de potenciador:

10 Las células epiteliales de tiroides de rata (FRT), que expresan establemente $\Delta F508$ -CFTR humano fueron utilizadas como cultivos monocapa sobre soportes permeables. La corriente de Cl se midió utilizando la técnica de corriente de cortocircuito, con un gradiente basolateral impuesto a Cl- apical en las cámaras Ussing. Para medir corrientes Cl- estables, las células FRT se cultivaron durante 48h a 27 °C, para facilitar la inserción de $\Delta F508$ -CFTR en la membrana plasmática. Del mismo modo, estudios de la cámara Ussing se llevaron a cabo a 27 °C. En estas condiciones, los efectos de las adiciones acumulativas de los compuestos de ensayo sobre las corrientes $\Delta F508$ -CFTR podrían ser cuantificadas con ambos puntos finales de potencia y eficacia. Los compuestos se añaden a ambos lados apical y basolateral posteriores a la adición de forskolina 10 μ M. La eficacia de los compuestos se comparó con un potenciador conocido tal como genisteína.

Soluciones:

Solución de Ringer basolateral (mM): NaCl 126, NaHCO₃ 24, KH₂PO₄ 0.38, K₂HPO₄ 2.13, MgSO₄ 1, CaCl₂ 1 y glucosa 10.

20 Solución de Ringer Apical (mM): Na-gluconato 140, MgSO₄ 1, CaCl₂ 2, HCl 1, glucosa 10 y NaHCO₃ 24.

Los compuestos también se pueden probar por su capacidad para estimular la inserción de $\Delta F508$ -CFTR en la membrana celular usando los ensayos anteriores. Para estos ensayos los protocolos fueron idénticos aparte de que las células no fueron cultivadas a baja temperatura (26 o 27 °C) pero en su lugar se incubaron con los compuestos de ensayo durante 12-24 h antes del ensayo.

25 Los compuestos de los Ejemplos, más adelante en este documento, generalmente tienen valores de EC₅₀ en las mediciones de datos descritos anteriormente por debajo de 10 μ M. La Tabla 1 provee una lista de compuestos representativos con su valor EC₅₀.

Tabla 1.

Ejemplo No	EC ₅₀ M	Ejemplo No	EC ₅₀
1	0.0023829	10	0.0014
2	0.003408	10.1	0.013
3	0.00355	10.2	0.005227
4	0.15	10.3	0.0743833
5	0.0866667	10.4	0.0313
6	0.1845	10.5	0.127
7	0.0041	10.6	0.0146625
8	0.0021	11	0.078
9	0.0845	12	0.010

30 La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

Ejemplos

Condiciones generales:

5 Los espectros de masas se realizaron en sistemas LCMS utilizando ionización por electroaspersión. Estos fueron combinaciones ya sea Agilent 1100 HPLC/Espectrómetro de masas plataforma de micromasas o Waters Acquity UPLC con Espectrómetro de masas SQD. $[M+H]^+$ se refiere a pesos moleculares mono-isotópicos.

Los espectros RMN se realizaron en espectrómetros de RMN de acceso abierto Bruker AVANCE 400 utilizando ICON-RMN. Los espectros se midieron a 298K y se hizo referencia con el pico del solvente.

10 Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma por métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en el arte. Si no se define, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

Abreviaturas:

15	App	aparente
	BEMP	2-tert-Butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
	boc	carboxi butil terciario
	br	amplia
	d	doblete
20	dd	doblete de dobletes
	DCM	diclorometano
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
25	EtOAc	acetato de etilo
	h	hora(s)
	HATU	2-(7-Aza-1 H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	Int.	intermedio
30	LC-MS	cromatografía líquida y espectrometría de masas
	MeOH	metanol
	MS	espectrometría de masas
	m	multiplete
	min	minutos
35	mL	mililitro(s)

	m/z	relación masa a carga
	RMN	resonancia magnética nuclear
	ppm	partes por millón
	PS	polímero soportado
5	PEAX	intercambio aniónico-PE (por ejemplo, columnas Isolute® PE-AX de Biotage)
	RT	temperatura ambiente
	Rt	tiempo de retención
	s	singlete
	SCX-2	intercambio catiónico fuerte (por ejemplo, columnas Isolute® SCX-2 de Biotage)
10	t	triplete
	TEA	trietilamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano

15 En referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de las realizaciones preferidas se sintetizaron usando los métodos descritos en este documento, u otros métodos, que son conocidos en la técnica.

20 Los diversos materiales de partida, intermedios y compuestos de las realizaciones preferidas se pueden aislar y purificar, en su caso, utilizando técnicas convencionales tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación y cromatografía. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtienen de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Las sales se pueden preparar a partir de los compuestos mediante procedimientos conocidos de formación de sal.

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

25 Si no se indica lo contrario, las condiciones analíticas de HPLC son como sigue:

Método 10minLC_v002

Columna	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Temperatura de columna	50 °C
Eluyentes	A: H ₂ O, B: metanol, conteniendo ambos 0.1 % de TFA
Velocidad de flujo	0.8 mL/min
Gradiente	0.20 min 5% de B; 5% a 95% de B en 7.80 min, 1.00 min 95% de B

Método 10minLC_v003

Columna	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
---------	----------------------------------

ES 2 558 457 T3

Temperatura de columna	50 °C
Eluyentes	A: H ₂ O, B: acetonitrilo, conteniendo ambos 0.1 % de TFA
Velocidad de flujo	0.8 mL/min
Gradiente	0.20 min 5% de B; 5% a 95% B en 7.80 min, 1.00 min 95% de B

Método 2min LC_v002

Columna	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Temperatura de columna	50 °C
Eluyentes	A: H ₂ O, B: metanol, conteniendo ambos 0.1 % de TFA
Velocidad de flujo	0.8 mL/min
Gradiente	0.20 min 5% de B; 5% a 95% de B en 1.30 min, 0.25 min 95% de B

Método 2minLC_v003

Columna	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Temperatura de columna	50 °C
Eluyentes	A: H ₂ O, B: acetonitrilo, conteniendo ambos 0.1 % de TFA
Velocidad de flujo	0.8 mL/min
Gradiente	0.20 min 5% de B; 5% a 95% de B en 1.30 min, 0.25 min 95% de B

5

Método pH alto_v003

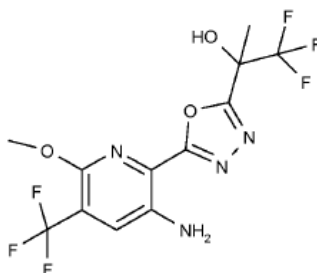
Columna	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Temperatura de columna	50 °C
Eluyentes	A: H ₂ O, B: acetonitrilo, conteniendo ambos 0.1% de NH ₃ OH
Velocidad de flujo	0.8 mL/min
Gradiente	0.25 min 5% de B; 5% a 95% de B en 1.00 min, 0.25 min 95% de B

Ejemplos de los compuestos de la presente invención incluyen:

Preparación de los compuestos finales

10 Ejemplo 1.0

2-(5-(3-Amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



Etapa 1: tert-butyl 2-(2-(2-(benzoxo)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoate)hidrazina carbonil)-6-metoxi-5-(trifluorometil) piridin-3-ilcarbamato

5 A una solución de ácido 2-(benzoxo)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoico (Int. D) (0.709 g, 2.85 mmol) en DMF (15 mL) se le adicionó HATU (1.303 g, 3.43 mmol) seguido de DIPEA (0.598 mL, 3.43 mmol). Después de 30mins, se le adicionó tert-butyl 2-(hidrazinacarbonil)-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamato (Int. C) (1 g, 2.85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT, durante 3h. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. La porción orgánica se lavó con HCl 1M, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en sílica eluyendo con 0% a 50% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto base:

10 Etapa 2: tert-Butil 2-(5-(2-(benzoxo)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamato

15 Una suspensión agitada de tert-butyl 2-(2-(2-(benzoxo)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoate)hidrazina carbonil)-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamato (etapa 1) (1 g, 1.723 mmol) en THF seco (20 mL) se trató con reactivo de Burgess (3 equiv.) y se calentó a reflujo bajo N₂ durante 1h 45 min. La mezcla de reacción se redujo *in vacuo* a un volumen aproximado de 5 mL y se diluyó con EtOAc (150 mL). La mezcla se lavó con NaOH 2M, HCl 0.5M, agua, salmuera y se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. El producto en bruto se trituró con MeOH para proporcionar el compuesto base. LC-MS

Rt = 1.59 min [M+H]⁺ 563.5 Método pH alto_v003.

Etapa 3: 2-(5-(2-(Benzoxo)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-amina

20 A una solución agitada del tert-butyl 2-(5-(2-(benzoxo)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamato (707 mg, 1.257 mmol) en DCM (10 mL) se le adicionó TFA (3 mL) y se continuó la agitación, durante 45 min. La mezcla resultante se lavó con NaOH 2M y la fase orgánica se separó utilizando un separador de fases. El solvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el producto base como una sal TFA; LC-MS Rt = 1.42 min [M+H]⁺ 463.2 Método pH alto_v003.

25 Etapa 4: 2-(5-(3-Amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

30 A una solución agitada de 2-(5-(2-(benzoxo)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-amina trifluoroacetato (Etapa 3) (450 mg, 0.973 mmol) en EtOH (25 mL) se le adicionó hidróxido de paladio sobre carbono (45.1 mg, 0.321 mmol) seguido de formiato de amonio (614 mg, 9.73 mmol). La mezcla se calentó a reflujo, durante 1h y luego se filtró a través de Celite® lavando completamente con EtOH seguido de agua. El etanol se eliminó *in vacuo* y la fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el producto base; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (1 H, s), 7.74 (1 H, s), 6.74 (2H, s), 3.94 (3H, s), 1.86 (3H, s). LC-MS Rt = 1.17 min [M+H]⁺ 373.1 Método: 2minLC_v003.

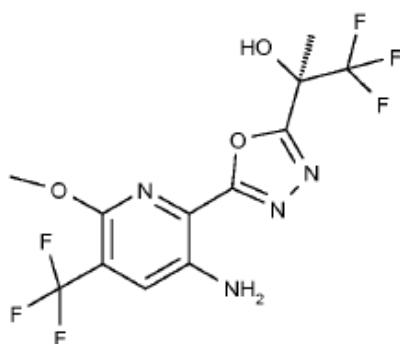
Ejemplos 2 y 3

35 La separación quiral del 2-(5-(3-amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Ejemplo 1) utilizando cromatografía de fluido supercrítico proporcionó los enantiómeros 1 y 2:

Condiciones:

Fase móvil:	10% de MeOH + 0.1% de DEA/90% de CO ₂
Columna:	Chiralpak AD-H, 250 x 10 mm id, 5 µm
Detección:	UV @ 220nm
Velocidad de flujo:	10 mL/min
Concentración de la muestra:	63 mg/mL (250 mg + 4 mL de EtOH).

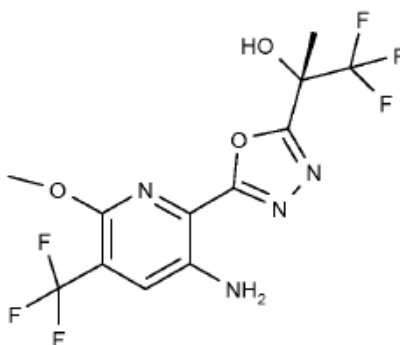
Ejemplo 2: Primer pico eluido. Enantiómero 1: (R)-2-(5-(3-amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (1 H, s), 7.75 (1 H, s), 6.74 (2H, s), 3.94 (3H, s), 1.86 (3H, s). LC-MS

5 Rt = 4.04 min [M+H]⁺ 373.4 (Método 10min_v003). La estereoquímica de este compuesto se confirmó por los datos cristalográficos de rayos-X en 3D.

Ejemplo 3: Segundo pico eluido. Enantiómero: (S)- 2-(5-(3-amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

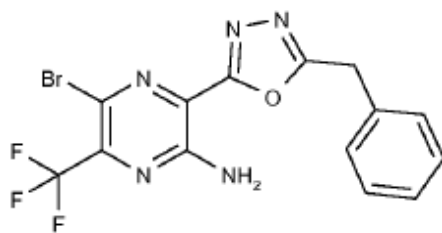


10 ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (1 H, s), 7.75 (1 H, s), 6.74 (2H, s), 3.94 (3H, s), 1.86 (3H, s). LC-MS

Rt = 4.04 min [M+H]⁺ 373.4 Método 10min_v003.

Ejemplo 4

3-(5-Bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-bromo-6-(trifluorometil)pirazin-2-amina



Etapa 1: 3-Amino-6-bromo-5-(trifluorometil)pirazina-2-carbohidrazida

5 A una solución de éster etílico del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico (Int. F1) (1.00 g, 3.18 mmol) en EtOH seco (25 mL) se le adicionó monohidrato de hidrazina (309 μ l, 6.37 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo (aprox. 90 °C). Después de 3 hr 45 min la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se adicionó a agua. El precipitado de color amarillo resultante se filtró con vacío y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar el compuesto base como un sólido de color amarillo ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (1 H, s), 8.00 (2H, s), 4.65 (2H, s).

Etapa 2: 3-Amino-6-bromo-N'-(2-fenilacetil)-5-(trifluorometil)pirazina-2-carbohidrazida

10 A una solución agitada de ácido fenilacético (95.0 mg, 0.698 mmol) en NMP (6 mL) se le adicionó una solución de 3-amino-6-bromo-5-(trifluorometil)pirazina-2-carbohidrazida (etapa 1) (250 mg, 0.837 mmol) en NMP (6 mL) seguido de DIPEA (609 μ l, 3.49 mmol). La mezcla resultante se trató con HATU (398 mg, 1.047 mmol) en porciones y se agitó a RT, durante 90 min. La mezcla se le adicionó a EtOAc (50 mL) y se lavó con 0.1M NaOH (50 mL). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (50 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílica eluyendo con 1:1 EtOAc/iso-hexano para proporcionar el compuesto base como un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (1 H, s), 10.29 (1 H, s), 8.02 (2H, s), 7.30 (5H, m), 3.52 (2H, s). ^{19}F RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ -66 (s, CF₃).

15

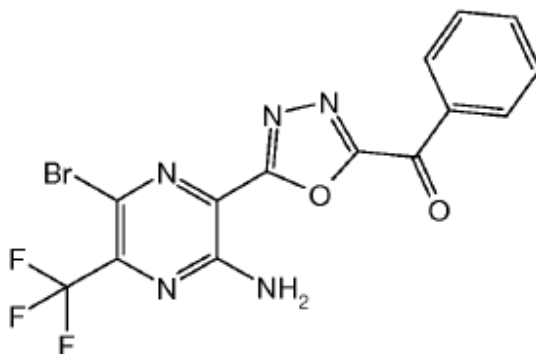
Etapa 3: 3-(5-Bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-bromo-6-(trifluorometil)pirazin-2-amina

20 A una solución de 3-amino-6-bromo-N'-(2-fenilacetil)-5-(trifluorometil)pirazina-2-carbohidrazida (etapa 1) (92 mg, 0.220 mmol) en THF (2 mL) se le adicionó una solución de TsCl (50 mg, 1.200 mmol) en THF (0.5 mL). A continuación, la solución resultante se adicionó a PS-BEMP (384 mg, 1.100 mmol) y la mezcla se calentó utilizando radiación de microondas a 120 °C, durante 10 min. La mezcla de reacción se cargó sobre un Isolute® PE-AX/SCX-2 cartucho (10 g, extracción de fase sólida) prehumedecido con THF. El cartucho se eluyó con THF (40 mL) y la porción orgánica se concentró *in vacuo*. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílica eluyendo con 20% de EtOAc/iso-hexano seguido de purificación adicional mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto base; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.35 (5H), 4.49 (2H, s). LC-MS Rt = 5.76 min [M+H]⁺ 400.1 Método 10min LC_v002.

25

Ejemplo 5

(5-(3-Amino-6-bromo-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil)metanona

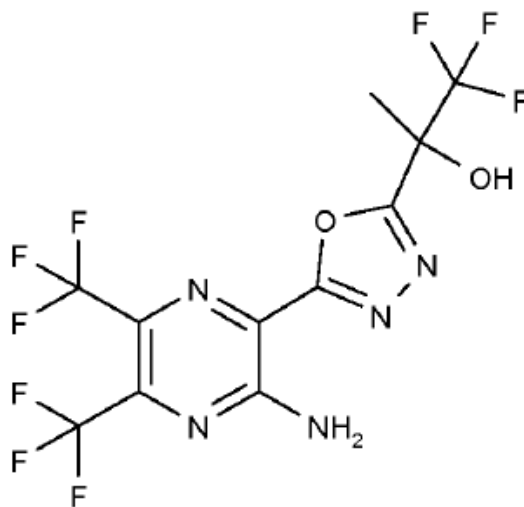


El compuesto base se preparó de forma análoga al Ejemplo 4, reemplazando el ácido fenilacético (etapa 2) con ácido fenilgloxílico; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (2H, d), 7.82 (1H, t), 7.70 (2H, t). LC-MS Rt = 5.82 min

[M+H] $^+$ 416.1 Método 10minLC_v002.

5 Ejemplo 6

2-(5-(3-Amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



Etapa 1: 3-Amino-N'-(2-(benciloxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoil)-5,6-bis(trifluorometil)pirazina-2-carbohidrazida

- 10 Una solución agitada de 3-amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazina-2-carbohidrazida (Int. G) (431 mg, 1.491 mmol) en NMP seco (3 mL) se trató con ácido 2-(benciloxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoico (Int. D) (370 mg, 1.491 mmol) y se agitó a RT, durante 5 minutos. La solución de color amarillo resultante se enfrió a 0 °C y se trató con HATU (567 mg, 1.491 mmol) seguido de la adición gota a gota de trietilamina (0.208 mL, 1.491 mmol). La suspensión de color naranja/rojo se agitó a 0 °C, durante 15 minutos y luego se dejó calentar a RT agitando por aproximadamente 2 horas. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc (50 mL) y NaOH 1 M (50 mL), se agitó y se separó. La porción orgánica se lavó con salmuera (25 mL), se secó (MgSO_4) y se concentró *in vacuo* para dar un aceite de color naranja. El producto en bruto se purificó por LC-MS dirigida de masas eluyendo con MeCN/Agua/0.1% de TFA. Las fracciones limpias se vertieron en EtOAc (50 mL) y se lavaron con NaHCO_3 saturado (50 mL), se secaron (MgSO_4) y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto base como un sólido cristalino de color amarillo pálido. ^1H RMN (400MHz, DMSO - d_6) δ 10.82 (1 H, br s), 10.4 (1 H, br s), 8.72 (1 H, hombro ancho), 8.4 (1 H, amplia protuberancia), 7.5 (2H, d), 7.3 - 7.42 (3H,
- 15

m), 4.79 (2H, m), 1.7 (3H, s). (Trazas de EtOAc presentes, pero limpias y se correlaciona con la estructura propuesta). 19F RMN (400MHz, DMSO - d6): Pico 1 a -61 ppm, pico 2 a -64.5 ppm, pico 3 a -76ppm

Etapa 2: 3-(5-(2-(Benciloxi)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5,6-bis(trifluorometil)pirazin-2-amina

5 Una solución agitada de 3-amino-N'-(2-(benciloxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoil)-5,6-bis(trifluorometil)pirazina-2-carbohidrazida (etapa 1) (510 mg, 0.982 mmol) en DCM (20 mL) se trató con trietilamina (0.411 mL, 2.95 mmol) y se agitó a RT. Se le adicionó cloruro de tosilo (562 mg, 2.95 mmol) y se continuó la agitación, durante 30 minutos. La mezcla de reacción se sometió a partición entre EtOAc (50 mL) y HCl 1 M (50 mL), se agitó y se separó. La porción orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo* para dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por LC-MS dirigida por UV eluyendo con MeCN/Agua/0.1 % de TFA. Las fracciones limpias se vertieron en EtOAc (50ml) y se lavaron con NaHCO₃ saturado (50 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto base como un sólido cristalino de color blanco. ¹H RMN (400MHz, DMSO - d6) δ 9.28 (1 H, amplia protuberancia), 8.1 (1 H, amplia protuberancia), 7.46 (2H, m), 7.3 - 7.4 (3H, m), 4.72 (1 H, d), 4.52 (1 H, d), 2.1 (3H, s). LC-MS Rt = 1.40 min [M+H]⁺ 502.2 Método 2minLC_v003.

Etapa 3: 2-(5-(3-Amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

15 Una solución de 3-(5-(2-(benciloxi)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5,6-bis(trifluorometil)pirazin-2-amina (Etapa 2) (50 mg, 0.100 mmol) en EtOH (3 mL) bajo N₂ se cargó con Pd/C (1.061 mg, 9.97 mmol) y se colocó bajo una presión positiva de H₂ (0.35 bar) a RT, durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® (material de filtro) y se lavó completamente con etanol (30ml), seguido de DCM (10ml). El filtrado se concentró *in vacuo* y el producto en bruto resultante se purificó por LC-MS dirigida por UV eluyendo con MeCN/Agua/0.1% de TFA. Las fracciones limpias se vertieron en EtOAc (50 mL) y se lavaron con NaHCO₃ saturado (50 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto base para dar un sólido de color naranja pálido. ¹H RMN (400MHz, DMSO - d6) δ 9.22 (1 H, amplia protuberancia), 8.1 (1 H, amplia protuberancia), 7.92 (1 H, s), 1.4 (3H, s). 19F RMN (400MHz, DMSO - d6) Pico 1 a -61ppm, pico 2 a -64ppm, pico 3 a -79.4ppm.

Ejemplos 7 y 8

25 Estos compuestos a saber,

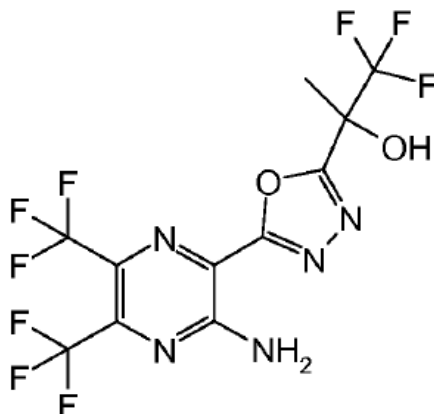
(R)-2-(5-(3-Amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol y (S)-2-(5-(3-Amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol se prepararon por separación quiral de 2-(5-(3-amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Ejemplo 6) utilizando las siguientes condiciones de HPLC:

Columna:	Chiralcel OJ-H, 20 x 250 mm id, 10 μm
Fase móvil:	4% de EtOH/96% de heptano +0.1 DEA
Velocidad de flujo:	20 mL/min
Detección:	UV @ 320nm
Inyección de la muestra	250 mg en EtOH (3 mL)
Volumen de inyección:	125 μL

30

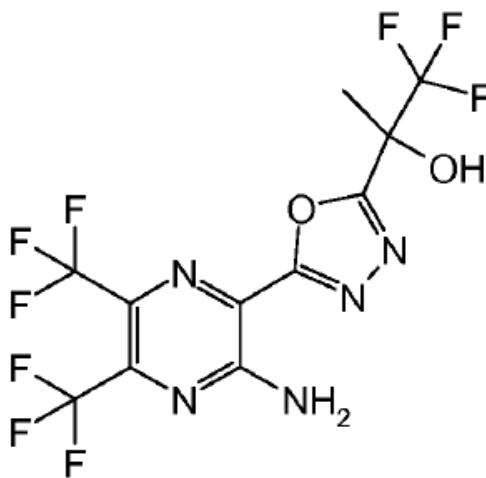
Ejemplos 7 y 8 son enantiómeros. Compuestos identificados por separación de columna.

Ejemplo 7: Primer pico eluido. Enantiómero 1 de 2-(5-(3-Amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



^1H RMN (400MHz, DMSO - d_6) δ 9.18 - 9.3 (1 H, br s), 8.02 - 8.18 (1 H, br s), 7.92 (1 H, s), 1.89 (3H, s). ^{19}F RMN (400MHz, DMSO - d_6) Pico 1 a -61.6ppm, pico 2 a - 64.4ppm, pico 3 a -79.4ppm

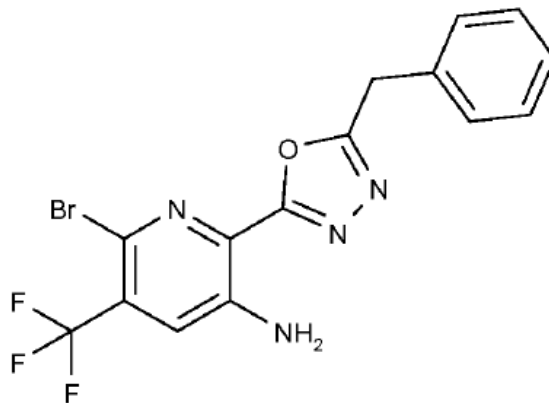
Ejemplo 8: Segundo pico eluido: Enantiómero 2 del 2-(5-(3-Amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



^1H RMN (400MHz, DMSO - d_6): δ 9.18 - 9.3 (1 H, br s), 8.02 - 8.16 (1 H, br s), 7.92 (1 H, s), 1.88 (3H, s). ^{19}F RMN (400MHz, DMSO - d_6) Pico 1 a -61.6ppm, pico 2 a - 64.4ppm, pico 3 a -79.4ppm.

Ejemplo 9

10 2-(5-Bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-bromo-5-(trifluorometil)piridin-3-amina



Etapa 1: 3-Amino-6-bromo-N'-(2-fenilacetil)-5-(trifluorometil)picolinohidrazida

5 A una solución agitada de 3-amino-6-bromo-5-(trifluorometil)picolinohidrazida (Int. H) (150 mg, 0.502 mmol) en NMP (4 mL) se le adicionó ácido fenilacético (57 mg, 0.419 mmol) seguido de DIPEA (366 μ l, 2.093 mmol). A esta solución se le adicionó HATU (239 mg, 0.628 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se dejó en agitación a RT, durante 1 h. La mezcla de reacción se adicionó a EtOAc (25 mL) y la porción orgánica se separó y se lavó con HCl 0.1 M (2 x 15 mL), agua (25 mL), NaOH 0.1 M (2 x 15 mL), agua (25 mL), salmuera (25 mL) se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. El producto en bruto se purificó por cromatografía en sílica eluyendo con EtOAc/iso-hexano 1:1 para proporcionar el compuesto base como un sólido de color amarillo; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.30 (1 H, s), 10.20 (1 H, s), 7.70 (1 H, s), 7.38 (4H, m), 7.25 (3H, m), 3.55 (2H, s). LC-MS Rt = 1.43 min [M+H]⁺ 417.1 Método 2minLC_v002.

Etapa 2: 2-(5-Bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-bromo-5-(trifluorometil)piridin-3-amina

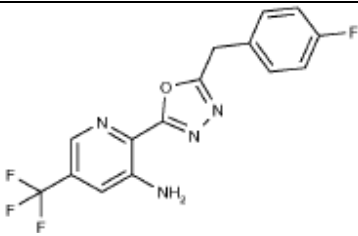
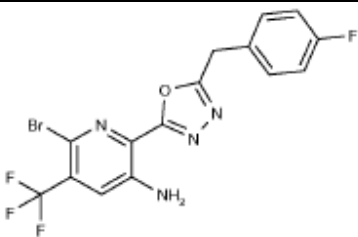
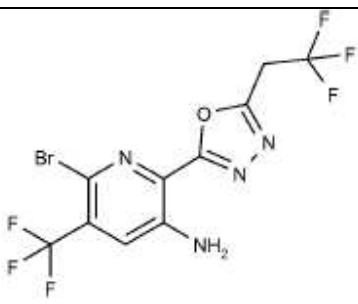
15 A una suspensión agitada de 3-amino-6-bromo-N'-(2-fenilacetil)-5-(trifluorometil) picolinohidrazida (106 mg, 0.254 mmol) en CHCl₃ (2 mL) se le adicionó TEA (142 μ l, 1.016 mmol) seguido de TsCl (145 mg, 0.762 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C, durante 3 h. El solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo de color marrón resultante se suspendió en EtOAc (10 mL). La mezcla se lavó con salmuera (10 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. El producto en bruto se purificó por cromatografía en sílica eluyendo con 85% de iso-hexano/EtOAc para proporcionar el compuesto base como un sólido de color amarillo; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (1 H, s), 7.39 (4H, m), 7.30 (3H, m), 4.45 (2H, s). LC-MS Rt = 5.84 min

[M+H]⁺ 401.0 Método 10minLC_v002.

20 Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 2) se prepararon por un método similar al del Ejemplo 9, a partir de ya sea 3-amino-6-bromo-5-(trifluorometil)picolinohidrazida (Int. H) o 3-amino-5-(trifluorometil)picolinohidrazida (Int. I) y el ácido apropiado.

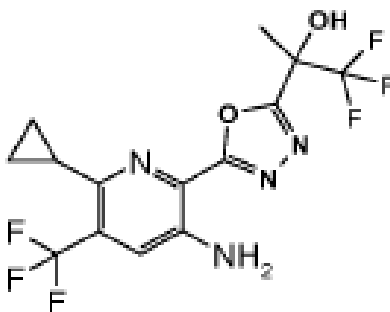
Tabla 2

Ej.	Estructura	Nombre	RMN/[M+H] ⁺
9.1		2-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-trifluorometil-piridin-3-ilamina	Rt 1.5mins; [M+H] ⁺ 321.1 Método 2minLC_v002 ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.39 (4H, m), 7.30 (1H, m), 7.18 (2H, s), 4.42 (1H, s)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN/[M+H] ⁺
9.2		2-[5-(4-Fluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-5-trifluorometil-piridin-3-ilamina	Rt 5.17 min; [M+H] ⁺ 339.1 Método 10minLC_v002. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.25 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.45 (2H, m), 7.20 (4H, m), 7.42 (2H, s).
9.3		6-Bromo-2-[5-(4- fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-5-trifluorometil-piridin-3-ilamina	Rt 5.86 min; [M+H] ⁺ 417.1 Método 10minLC_v002. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.85 (1H, s), 7.45 (2H, m), 7.30 (2H, s), 7.21 (2H, t), 4.45 (2H, s).
9.4		6-Bromo-2-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-5-trifluorometilpiridin-3-ilamina	Rt 1.49 min; [M+H] ⁺ 391.1 Método 2minLC_v002. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (1H, s), 7.31 (2H, s), 4.51 (2H, q).

Ejemplo 10

2-(5-(3-Amino-6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



5

Etapas: 1: 3-Amino-6-bromo-N'-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoil)-5-(trifluorometil)picolinohidrazida

Una solución enfriada (0 °C) de 3-amino-6-bromo-5-(trifluorometil)picolinohidrazida (Intermedio H) (15 g, 50.2 mmol) en NMP seco (50 mL) se trató con ácido 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoico (8.72 g, 55.2 mmol), HATU (20.98 g, 55.2

5 mmol) seguido de la adición gota a gota de TEA(15.38 mL, 110 mmol) por 10 minutos. La solución de color naranja se agitó a 0 °C y se dejó calentar a RT y se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se sometió a partición entre EtOAc (200 mL) y NaOH 1 M (200 mL), se agitó y se separó. La porción orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo* para dar un aceite de color naranja. El aceite se llevó en metanol (50 mL) y se trituró con agua (300 mL) para proporcionar el compuesto base como un sólido de color amarillo; ¹ H RMN (400MHz, DMSO - d₆) δ 10.3 (1 H, br s), 10.08 (1 H, br s), 7.72 (1 H, s), 7.24 (2H, br s), 7.16 (1H, br s), 1.54 (3H, s). LC-MS Rt = 1.04 min [M+H]⁺ 439.0/441.1 Método 2minLC_v003. 19F RMN (400MHz, DMSO - d₆) Pico 1 a -62.6 ppm, pico 2 a -78ppm.

Etapa 2: 3-Amino-6-bromo-N'-(3,3,3-trifluoro-2-metil-2-(triosopropilsililoxi)propanoil)-5-(trifluorometil)picolinohidrazida

10 A una suspensión de la 3-amino-6-bromo-N'-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoil)-5-(trifluorometil)picolinohidrazida (etapa 1) (4 g, 9.11 mmol) en DCM (60 mL), trietilamina (1.270 mL, 9.11 mmol) se le adicionó para dar una solución de color amarillo. La solución se enfrió a 0 °C (baño de hielo) y se trató con triisopropilsilil trifluorometanosulfonato (4.94 mL, 18.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, durante 1 hora y se dejó calentar a RT y se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se sometió a partición entre DCM (100ml) y agua (100ml), las fases se agitaron y se separaron. La porción orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. El aceite resultante se purificó por cromatografía de sílica eluyendo con 0- 30% de DCM en iso-hexano para proporcionar el compuesto base; LC-MS Rt = 1.58 min [M+H]⁺ 595/597 Método 2minLC_v003.

Etapa 3: 6-Bromo-2-(5-(1,1,1-trifluoro-2-(triosopropilsililoxi)propan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina

20 A una solución enfriada (0 °C) de 3-amino-6-bromo-N'-(3,3,3-trifluoro-2-metil-2-(triosopropilsililoxi) propanoil)-5-(trifluorometil)picolinohidrazida (5.42 g, 9.10 mmol) en DCM (50 mL) se le adicionó TEA (3.81 mL, 27.3 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C, durante 5 minutos y se trató con cloruro de tosilo (5.21 g, 27.3 mmol). La mezcla se dejó calentar a RT y se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se sometió a partición entre DCM (100ml) y agua (100ml), las fases se agitaron y separaron. La porción orgánica se lavó con NaOH 1 M (100ml), HCl 1 M (100ml), agua (100ml), salmuera (100ml), se secó (MgSO₄) (~10g) y se concentró *in vacuo* para dar un aceite de color naranja. La purificación del aceite por cromatografía en sílica eluyendo con 0-15% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto base; LC-MS Rt = 7.41 min [M+H]⁺ 577/579 Método 10minLC_v003.

Etapa 4: 6-Ciclopropil-2-(5-(1,1,1-trifluoro-2-(triosopropilsililoxi)propan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil) piridin-3-amina

30 A una solución agitada de 6-bromo-2-(5-(1,1,1-trifluoro-2-(triosopropilsililoxi)propan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (etapa 3) (200 mg, 0.346 mmol) en 1,4-dioxano seco (10 mL) bajo N₂ a RT se le adicionó K₂CO₃ (144 mg, 1.039 mmol) seguido de ácido ciclopropil borónico (89 mg, 1.039 mmol) y tetrakis paladio (40.0 mg, 0.035 mmol). La suspensión resultante se agitó y se calentó a reflujo (120 °C) durante la noche por 4 días. La mezcla se filtró a través de Celite® (material de filtro) y se lavó completamente con agua (30ml) y EtOAc (50ml). El filtrado se separó y la porción orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto base que se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional; LC-MS Rt = 7.75 min [M+H]⁺ 539.6 Método 10minLC_v003.

35 Etapa 5: 2-(5-(3-Amino-6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

40 Una solución de 6-ciclopropil-2-(5-(1,1,1-trifluoro-2-(triosopropilsililoxi)propan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (etapa 4) (200 mg, 0.371 mmol) en THF seco (10 mL) se trató con fluoruro de tetra-n-butilamonio soportado sobre sílica (500 mg, 0.750 mmol). La suspensión de color rojo resultante se agitó a RT, durante 5 minutos y se filtró a través de Celite® (material de filtro). La mezcla se lavó completamente con THF (10 mL) y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar un aceite de color naranja. La purificación del aceite por cromatografía en sílica eluyendo con 0-40% de EtOAc en isohexano proporcionó el compuesto base;

¹ H RMN (400MHz, DMSO - d₆) δ 7.74 (1 H, s), 7.73 (1 H, s), 6.92 (2H, s), 2.16 (1 H, m), 1.86 (3H, s), 1.01 (2H, m), 0.98 (2H, m). 19F RMN (400MHz, DMSO - d₆) Pico 1 a -60.2 ppm, pico 2 a -79.6 ppm. LC-MS Rt = 1.23 min [M+H]⁺ 383.2 Método 2minLC_v003.

45 Ejemplo 10.1

2-(5-(3-Amino-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

El compuesto base se preparó de forma análoga al Ejemplo 10 reemplazando el ácido ciclopropil borónico (etapa 4) con 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano; ¹ H RMN de material racémico en bruto (400MHz, DMSO - d₆) δ 7.79 (1 H, s), 7.75 (1 H, s), 7.0 (2H, s), 2.53 (3H, s), 1.89 (3H, s). LC-MS Rt = 3.75 min [M+H]⁺ 357.2 Método 10minLC_v003.

19F RMN de material racémico en bruto (400MHz, DMSO - d6) Pico 1 a - 61.9ppm, pico 2 a -79.6ppm.

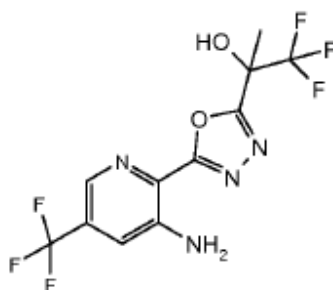
Ejemplo 10.2

2-(5-(3-Amino-6-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

- 5 El compuesto base se preparó de forma análoga al Ejemplo 10, reemplazando la 6-ciclopropil-2-(5-(1,1,1-trifluoro-2-(triisopropilsililoxi)propan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (etapa 5) con 6-bromo-2-(5-(1,1,1-trifluoro-2-(triisopropilsililoxi)propan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (etapa 3); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (1 H, s), 7.84 (1 H, s), 7.34 (2H, s), 1.86 (3H, s). LC-MS Rt = 4.42 min [M+H]⁺ 423 Método 10minLC_v003.

Ejemplo 10.3

- 10 2-(5-(3-Amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



Etapa 1: 2-(5-(1,1,1-Trifluoro-2-(triisopropilsililoxi)propan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina

- 15 El compuesto base se preparó de forma análoga al 6-bromo-2-(5-(1,1,1-trifluoro-2-(triisopropilsililoxi)propan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (Ejemplo 10, etapa 3) reemplazando la 3-amino-6-bromo-5-(trifluorometil)picolinohidrazida (Intermedio H) (etapa 1) con la 3-amino-5-(trifluorometil)picolinohidrazida (Int. I); LCMS:

Rt = 1.66 min; [M+H]⁺ 499.3 Método 2minLC_v003.

Etapa 2: 2-(5-(3-Amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

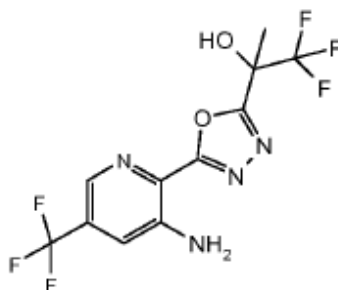
- 20 El compuesto base se preparó a partir de la 2-(5-(1,1,1-trifluoro-2-(triisopropilsililoxi)propan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (etapa 1) de forma análoga al 2-(5-(3-amino-6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Ej. 10 etapa 5); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (1H, s), 7.78 (1 H, s), 7.73 (1 H, s), 7.21 (2H, s), 1.86 (3H, s). LCMS: Rt = 1.07 min; [M+H]⁺ 343.1 Método 2minLC_v003.

Ejemplos 10.4 y 10.5

- 25 Los siguientes compuestos se prepararon por separación quiral del 2-(5-(3-amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Ejemplo 10.3) utilizando cromatografía de fluidos supercríticos bajo las siguientes condiciones:

Fase móvil :	10% de isopropanol + 0.1% de DEA/90% de CO ₂
Columna:	Chiralpak AS-H, 250 x 10 mm, 5 μm
Detección:	UV @ 220nm
Velocidad de flujo:	10 mL/min
Concentración de la muestra:	118 mg en 1.25 mL EtOH.

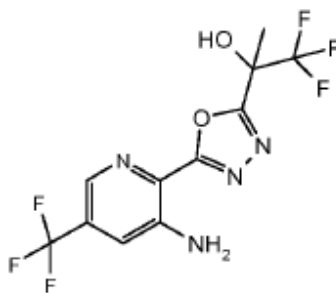
Ejemplo 10.4: Primer pico eluido. Enantiómero 1 de 2-(5-(3-amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (1 H, s), 7.78 (1 H, s), 7.73 (1 H, s), 7.21 (2H, s), 1.86 (3H, s). LC-MS

5 Rt = 3.36 min [M+H]⁺ 343.4 Método 10minLC_v003.

Ejemplo 10.5: Segundo pico eluido. Enantiómero 2 del 2-(5-(3-amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (1 H, s), 7.78 (1 H, s), 7.73 (1 H, s), 7.21 (2H, s), 1.86 (3H, s). LC-MS

10 Rt = 3.35 min [M+H]⁺ 343.4 Método 10minLC_v003.

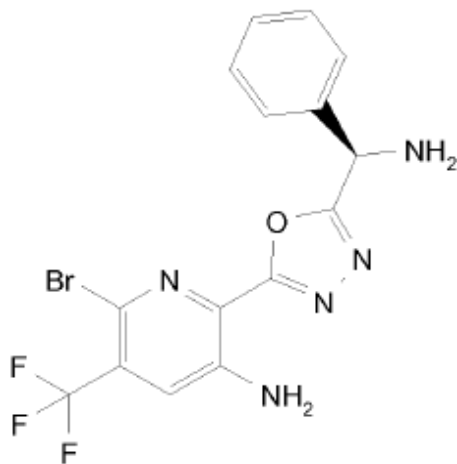
Ejemplo 10.6

2-(5-(3-Amino-6-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ol

15 El compuesto base se preparó a partir de la 3-amino-6-bromo-5-(trifluorometil)picolinohidrazida (Intermedio H) y el ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico de forma análoga al Ejemplo 10 (omitir la etapa 4); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.9 (1 H, s), 7.3 (2H, s), 6.0 (1 H, s), 1.6 (6H, s). LC-MS Rt = 1.07 min [M+H]⁺ 367.1 Método 2minLC_v003.

Ejemplo 11

(R)-2-(5-(amino(fenil)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-bromo-5-(trifluoro metil)piridin-3-amina



Etapa 1: (R)-Bencil 2-(2-(3-amino-6-bromo-5-(trifluorometil)picolinoil)hidrazinil)-2-oxo-1-fenilettilcarbamato

5 Una suspensión del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico (Int. A) (200 mg, 0.702 mmol) en NMP (6 mL) se trató con (R)-bencil 2-hidrazinil-2-oxo-1-fenilettilcarbamato (Int. JR) (231 mg, 0.772 mmol) seguido de la adición en porciones de HATU (293 mg, 0.772 mmol). Después de la agitación a RT, durante 45 minutos, la mezcla de reacción se le adicionó a EtOAc (50 mL) y se lavó con NaOH 0.1 M (50 mL). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (25 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (75 mL), salmuera (50 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. El producto en bruto se cargó en MeOH sobre un cartucho Isolute® PE-AX (intercambio aniónico) pre-humedecido (MeOH). El cartucho se eluyó con MeOH (70 mL) y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar un sólido de color amarillo que se colocó bajo alto vacío para dar el compuesto base como un sólido de color amarillo;

¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (2H, amplio), 8.04 (1 H, d), 7.70 (1 H, s), 7.52 (2H, d), 7.35 (8H), 7.21 (2H, s), 5.45 (1 H, d), 5.06 (2H). Algo de NMP y ácido acético presentes. LC-MS Rt = 1.55 min [M+H]⁺ 568.1 Método 2minLC_v002.

Etapa 2: (R)-Bencil (5-(3-amino-6-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil)metilcarbamato

15 A una solución de (R)-bencil 2-(2-(3-amino-6-bromo-5-(trifluorometil)picolinoil) hidrazinil)-2-oxo-1-fenilettilcarbamato (etapa 1) (360 mg, 0.636 mmol) en CHCl₃ (6 mL) se le adicionó trietilamina (354 ul, 2.54 mmol) seguido de cloruro de tosilo (242 mg, 1.271 mmol). La mezcla resultante se agitó a 65 °C, durante 2 h y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en EtOAc (20 mL) y se lavó con salmuera (20 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó bajo reducción. El producto en bruto se purificó por cromatografía en sílica eluyendo con 75% de iso-hexano/ EtOAc para proporcionar el compuesto base; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (1 H, d), 7.85 (1 H, s), 7.50 (2H, d), 7.45-7.30 (10H), 6.32 (1 H, d), 5.10 (2H, s). LC-MS Rt = 1.64 min [M+H]⁺ 550 Método 2minLC_v002.

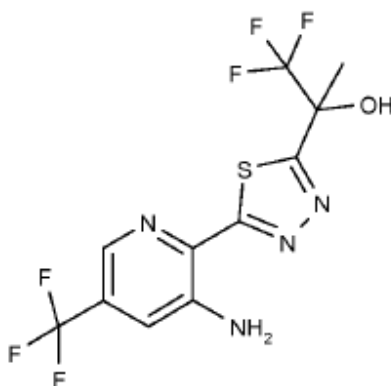
Etapa 3: (R)-2-(5-(amino(fenil)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-bromo-5-(trifluoro metil)piridin-3-amina

25 A una solución agitada de (R)-bencil (5-(3-amino-6-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil)metilcarbamato (etapa 2) (55 mg, 0.100 mmol) en DCM seco (6 mL) se le adicionó yodotrimetilsilano (55 ul, 0.401 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. La purificación se llevó a cabo utilizando un cartucho SPE (Isolute® SCX-2) eluyendo con MeOH seguido de amoníaco 3.5M en MeOH (5 mL) para proporcionar el compuesto base;

¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (1 H, s), 7.50 (2H, d), 7.49 (2H, t), 7.31 (5H), 5.49 (1 H, s). LC-MS Rt = 1.39 min [M+H]⁺ 416.1 Método 2minLC_v002.

30 Ejemplo 12.0

2-(5-(3-Amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoro propan-2-ol



Etapa 1: 3-Amino-N'-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoil)-5-(trifluorometil) picolinohidrazida

Al ácido 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoico (324 mg, 2.049 mmol) en NMP (5 mL) se le adicionó HATU (935 mg, 2.458 mmol) y DIPEA (1.073 mL, 6.15 mmol). Después de agitar durante 5 minutos se le adicionó 3-amino-5-(trifluorometil)picolinohidrazida (Intermedio I) (451 mg, 2.049 mmol) y se continuó la agitación a RT, durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCL 1M (100 mL), agua (2x100 mL), salmuera y se secó (separador de fases) y se concentró *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en sílica eluyendo con 0-30% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto base; ¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d₆: δ 10.3 (1H, s), 10.0 (1H, s), 8.0 (1H, s), 7.5 (1H, s), 7.1 (3H, s, superpuesto), 1.5 (3H, s). LC-MS Rt = 0.98 min [M+H]⁺ 361.2 Método 2minLC_v003.

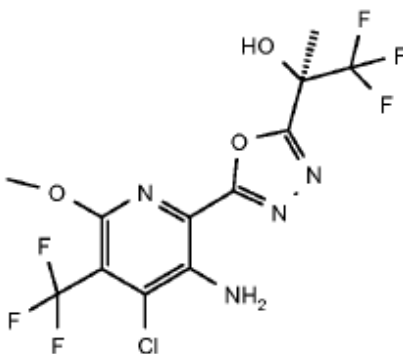
Etapa 2: 2-(5-(3-Amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

Una mezcla que comprende 3-amino-N'-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoil)-5-(trifluorometil) picolinohidrazida (184 mg, 0.511 mmol) en tolueno (5.108 mL) se trató con reactivo de Lawesson (310 mg, 0.766 mmol) y se calentó a reflujo, durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en sílica eluyendo con 0-30% de EtOAc en iso-hexano proporcionó una goma de color naranja. Una purificación adicional se llevó a cabo por HPLC de fase reversa preparativa eluyendo con 30-70% de MeCN en agua (0.1% de TFA) para proporcionar el compuesto base; ¹ H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.2 (1 H, s), 8.0 (1 H, s), 7.6 (1 H, s), 7.4 (2H, s), 1.9 (3H, s). LCMS

Rt = 4.03 min [M+H]⁺ 359.4 Método 10minLC_v003.

Ejemplo 13.0

(R)-2-[5-(3-Amino-4-cloro-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol



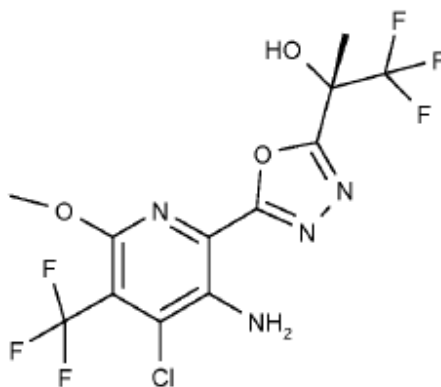
5 A (R)-2-(5-(3-amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Ejemplo 2) (150 mg, 0.403 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se le adicionó ácido tricloroisocianúrico (37.5 mg, 0.161 mmol) y la mezcla resultante se calentó utilizando radiación de microondas a 100°C, durante 30 minutos seguido de 125°C, durante 10 minutos. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc y agua. La porción orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ sat., salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. La purificación del producto en bruto por cromatografía en sílica eluyendo con 0-30% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto base;

LC-MS Rt = 4.40 min [M+H]⁺ 407.1 Método 10minLC_v003.

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (1 H, s), 6.90 (2H, s), 3.95 (3H, s), 1.87 (3H, s)

Ejemplo 13.1

10 (S)-2-(5-(3-Amino-4-cloro-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

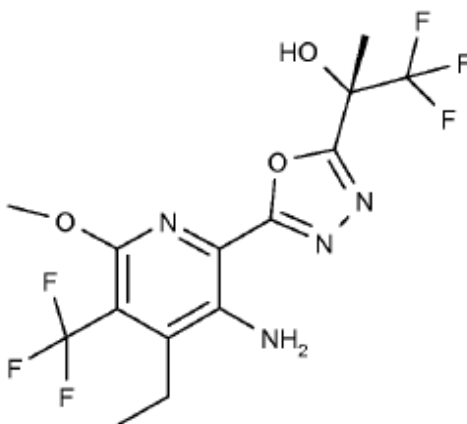


15 El compuesto base se preparó de forma análoga al Ejemplo 13.0 reemplazando el (R)-2-(5-(3-amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Ejemplo 2) con el (S)-2-(5-(3-amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Ejemplo 3); LC-MS Rt = 1.25 min [M+H]⁺ 407.1 Método 2minLC_v003.

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (1 H, s), 6.90 (2H, s), 3.96 (3H, s), 1.88, (3H, s).

Ejemplo 14.0

(S)-2-[5-(3-Amino-4-etil-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol -2-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol



20 Etapa 1: (S)-2-(5-(3-Amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)-4-vinilpiridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

5 A una solución de (S)-2-(5-(3-amino-4-cloro-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Ej. 13.1) (160 mg, 0.393 mmol) en MeCN (1 mL) se le adicionó bis(trifenil fosfina)paladio (II) cloruro (Aldrich) (83 mg, 0.118 mmol) seguido de 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (Sigma Aldrich)(0.087 mL, 0.511 mmol). Se adicionó carbonato de sodio 2M (0.885 mL, 1.770 mmol) y la mezcla resultante se calentó at 130°C, durante 30 minutos utilizando radiación de microondas. La mezcla se filtró a través de Celite® y se lavó completamente con EtOAc. El filtrado se diluyó además con EtOAc (50 mL) y se lavó con NaHCO₃ sat., agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄. Isolute Si-TMT (2,4,6-trimercaptotriazina sílica, secuestrante de paladio) se le adicionó la mezcla se agitó durante 30 mins y se filtró. El solvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el compuesto base que se utilizó sin una purificación adicional;

10 LC-MS Rt = 1.25 min [M+H]⁺ 399.3 Método 2minLC_v003.

Etapa 2: (S)-2-[5-(3-Amino-4-etil-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol

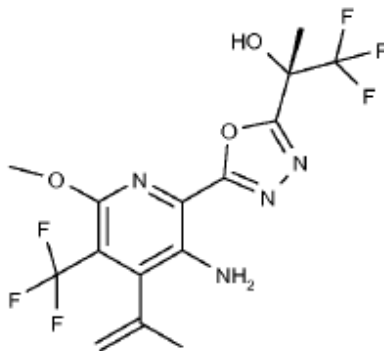
15 A una solución agitada de (S)-2-(5-(3-amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)-4-vinilpiridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (etapa 1) (153 mg, 0.384 mmol) en EtOH (10 mL) se le adicionó hidróxido de paladio sobre carbono (43.2 mg, 0.307 mmol) seguido de formiato de amonio (969 mg, 15.37 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo, durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite® y se diluyó con EtOAc. El filtrado y se lavó con NaHCO₃ sat., agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄. Se le adicionó Isolute Si-TMT (2,4,6-trimercaptotriazina sílica, secuestrante de paladio) la mezcla se agitó durante 30 mins y se filtró. El solvente se eliminó *in vacuo* y la purificación del producto en bruto por cromatografía en sílica eluyendo con 0-30% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto base;

LC-MS Rt = 4.49 min [M+H]⁺ 401.2 Método 10minLC_v003.

20 ¹ H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (1 H, s), 6.72 (2H, s), 3.91 (3H, s), 2.85 (2H, m), 1.87 (3H, s), 1.17 (3H, t).

Ejemplo 14.1

(S)-2-[5-(3-Amino-4-isopropenil-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



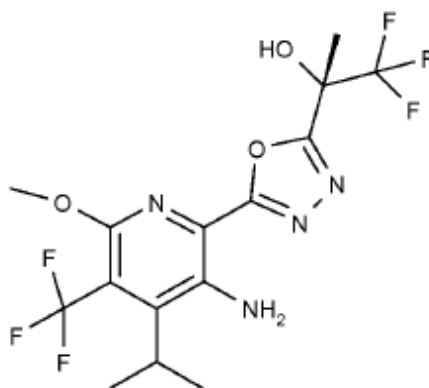
25 El compuesto base se preparó de forma análoga al (S)-2-(5-(3-Amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)-4-vinilpiridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Ejemplo 14.0 etapa 1) reemplazando el 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolane con el 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolane;

LC-MS Rt = 4.80 min [M+H]⁺ 413.2 Método 10minLC_v003.

¹ H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (1 H, s), 6.33 (2H, s), 5.48 (1 H, s), 5.00 (1 H, s), 3.94 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.87 (3H, s).

30 Ejemplo 14.2

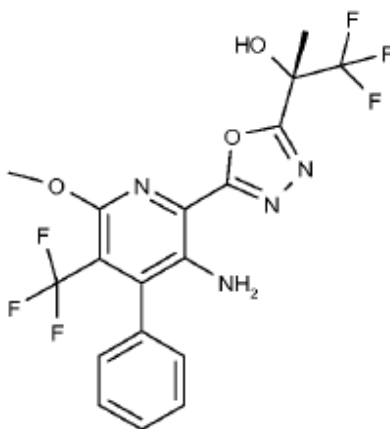
(S)-2-[5-(3-Amino-4-isopropil-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



- 5 El compuesto base se preparó a partir del (S)-2-[5-(3-amino-4-isopropenil-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (Ej. 14.1) y se preparó de forma análoga al (S)-2-[5-(3-amino-4-etil-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (Ej. 14.0 etapa 2); LC-MS Rt = 4.95 min [M+H]⁺ 415.2 Método 10minLC_v003. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (1 H, s), 6.51 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.60 (1 H, m), 1.87 (3H, s), 1.41 (6H, d).

Ejemplo 14.3

(S)-2-[5-(3-Amino-6-metoxi-4-fenilo-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol



- 10 El compuesto base se preparó de forma análoga al (S)-2-[5-(3-Amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)-4-vinilpiridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Ejemplo 14.0 etapa 1) reemplazando el 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolane con el 4,4,5,5-tetrametil-2-fenilo-1,3,2-dioxaborolane;

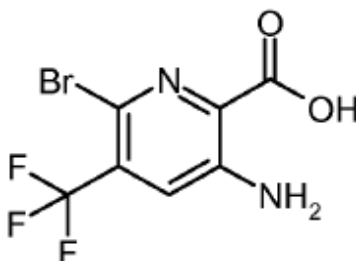
LC-MS Rt = 4.98 min [M+H]⁺ 449.3 Método 10minLC_v003.

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (1 H, s), 7.56 (3H, m), 7.30 (2H, m), 5.80 (2H, s), 3.99 (3H, s), 1.88 (3H, s)

- 15 Preparación de intermedios

Intermedio A

Ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico



Intermedio A1: 2-Bromo-3-nitro-5-trifluorometil-piridina

5 Se disolvió el 3-Nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-ol (31.00 g, 149 mmol) en acetonitrilo (250 mL) para dar una solución de color marrón oscuro. Se le adicionó oxibromuro de fósforo (V) (85 g, 298 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo, durante 4 horas y a continuación se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó vertiéndola en agua agitando vigorosamente (600 mL) que contiene hidrógenocarbonato de sodio (110 g). La mezcla de color marrón oscura se extrajo con DCM (3 x 200 mL) y la fase orgánica se lavó con agua (200 mL) y salmuera (100ml), se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto base como un aceite de color marrón. ¹H-RMN: [400MHz, CDCl₃, δ 8.87 (1H, d, J = 1.4Hz, ArH), 8.39 (1H, d, J = 1.9Hz, ArH).

10 Intermedio A2: 3-Nitro-5-trifluorometil-piridina-2-carbonitrilo

15 Se disolvió la 2-Bromo-3-nitro-5-trifluorometil-piridina (10.00 g, 36.87 mmol) en tolueno (250 mL) con agitación para dar una solución de color amarillo pálido. Se adicionó bromuro de tetrabutilamonio (11.90 g, 36.9 mmol) seguido de cianuro de cobre (II) (9.92 g, 111 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo, durante 9 horas. Después de enfriar a RT, la mezcla de reacción se sometió a partición entre agua (750 mL) y EtOAc (750ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 250 mL) y salmuera (100 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el producto base. ¹H-RMN: [400MHz, DMSO-d₆] δ 9.55 (1 H, m, ArH), 9.24 (1 H, m, ArH)

Intermedio A3: éster metílico del ácido 3-amino-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico

20 Se disolvió 3-Nitro-5-trifluorometil-piridina-2-carbonitrilo (6.5 g, 29.9 mmol) en EtOAc (150 mL) para dar una solución de color amarillo pálido. Se adicionó 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 *in vacuo*. El residuo en bruto se disolvió en HCl conc. (45 mL) y se calentó a reflujo, durante 24 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a RT y se concentró *in vacuo*. El sólido se disolvió en MeOH (200 mL) y se le adicionó ácido sulfúrico (8 mL). La solución resultante se calentó a reflujo, durante 84 horas. La reacción se dejó enfriar a RT, a continuación, se neutralizó mediante la adición de NaHCO₃ (acuoso) al 10% (600 mL). El producto se extrajo en DCM (3 x 200mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL), salmuera (50mL), (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo*. El sólido resultante se purificó por cromatografía en sílica: Gradiente eluyente: isohexano (500ml), 10% de EtOAc en isohexano (1000mL), 20% de EtOAc en isohexano (1500mL) para proporcionar el compuesto base como un sólido de color amarillo pálido ¹H-RMN: [400MHz, DMSO-d₆] δ 8.13 (1 H, d, J = 1.7Hz, ArH), 7.60 (1 H, d, J = 1.3Hz, ArH), 7.01 (2H, br, NH₂), 3.85 (3H, s, ArOCH₃), m/z 221.1 [M+H]⁺

30 Intermedio A4: Éster metílico del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico

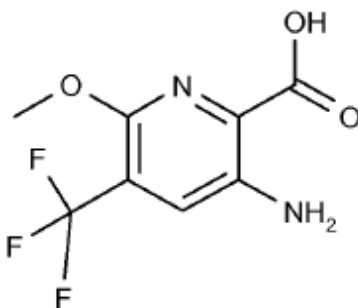
35 Se disolvió el éster metílico del ácido 3-amino-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico (9.49 g, 43.16 mmol) en agua (300 mL). Se adicionó ácido sulfúrico (4.60 mL, 86 mmol) seguido de la adición gota a gota durante 30 minutos de una solución de bromuro (2.222 mL, 43.1 mmol) en ácido acético (29.6 mL, 517 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 18 horas. Se adicionó un adicional de 100ml de agua, seguido de otros 0.25 equivalentes de la mezcla bromuro/AcOH (550mL de bromuro 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 agua y se neutralizó mediante la adición de NaHCO₃ sólido (□85 g). La suspensión se extrajo con DCM (3 x 300 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. (acuoso) (250 mL), agua (250 mL) y salmuera (100mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo*. El material en bruto se recristalizó a partir de MeOH en ebullición (□300 mL) para dar el producto base como un sólido de color naranja pálido m/z 301.0 [M+H]⁺ ¹H-RMN: [400MHz, DMSO-d₆] δ 7.77 (1 H, s, ArH), 7.17 (2H, s, NH₂), 3.86 (3H, s, ArCO₂CH₃).

Intermedio A: Ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico

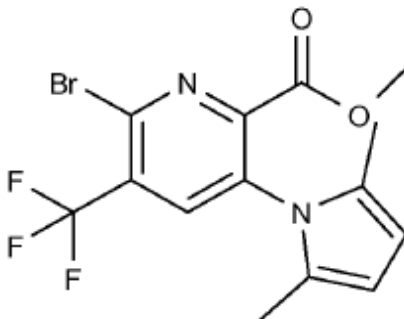
5 El éster metílico del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico (1.40 g, 4.68 mmol) se suspendió en MeOH (15 mL); se le adicionó hidróxido de sodio (solución acuosa 2.0 M) (14.04 mL, 28.1 mmol) y la suspensión se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y El residuo resultante se disolvió en agua (100 mL) y a continuación se acidificó por la adición de 5.0M HCl (acuoso). El producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 75 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mL), salmuera (25 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el producto base como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN: [400MHz, DMSO-d₆] δ 13.24 (1 H, br s, CO₂H), 7.74 (1H, s, ArH), 7.17 92H, br s ArNH₂). m/z 285.1, 287.1 [M+H]⁺

Intermedio B

10 Ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico



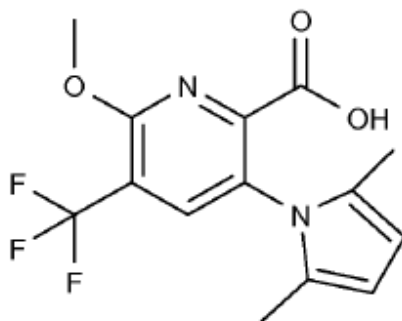
Intermedio B1: Éster metílico del ácido 6-bromo-3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico



15 El éster metílico del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico (Intermedio A4) (2 g, 6.69 mmol) se suspendió en tolueno (8 mL), a continuación, se adicionaron ácido p-toluenosulfónico (TsOH) (0.115 g, 0.669 mmol) y acetilacetona (0.941 mL, 8.03 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo, durante 2horas y se dejó enfriar a RT durante la noche. La solución resultante de color rojo oscuro/negro se concentró *in vacuo* para eliminar el tolueno y el residuo en bruto se diluyó con 200ml de EtOAc, se lavó con NaHCO₃ (50 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo* para dar un sólido de color marrón; LC-MS Rt = 5.58 min [M+H]⁺ 377/379 (Método 10minLC_v002).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (1 H, s), 7.77 (2H, s), 5.83 (3H, s), 1.90 (6H, s); ¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -62.26 (CF₃, s)

Intermedio B2: Ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-6-metoxi-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico



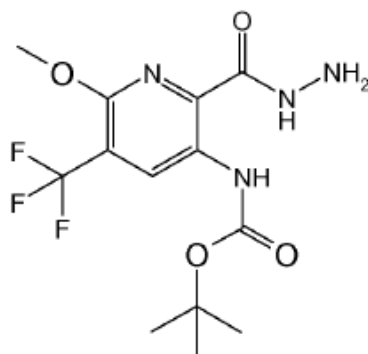
5 El éster metílico del ácido 6-bromo-3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico (2 g, 5.30 mmol) se disolvió en MeOH (40 mL) y se trató con NaOH 2M (20 mL) para dar una suspensión que se agitó a RT, durante 1 hr para proporcionar una solución clara. El solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se acidificó a pH 1 con HCl 5M. La mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL) y el extracto orgánico se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto base como un sólido de color marrón oscuro que se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional; LC_MS Rt=1.50 min [M+H]⁺ 315.2/316.2 (Método 2minLC_v002); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.42-12.61 (COOH, amplia protuberancia), 8.25 (1H, s), 5.84 (2H, s), 4.13 (3H, s), 1.97 (6H, s); ¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -62.43 (CF₃, s).

10 Intermedio B: ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico

15 El ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-6-metoxi-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico (833 mg, 2.65 mmol) se disolvió en EtOH (45 mL) y agua (23 mL). A esta mezcla se le adicionó TEA (1.102 mL, 7.95 mmol) seguido de clorhidrato de hidroxilamina (1842 mg, 26.5 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a RT, la mezcla se agitó con 20g Isolute® PE-AX (sorbente basado en sílica con un grupo funcional de amina cuaternaria unido químicamente usado para el aislamiento de compuestos ácidos), durante 30 mins, se lavó con MeOH (100 mL), HCL 1M: MeCN 2:8 (200ml). La porción orgánica se eliminó y la mezcla se filtró. El filtrado se acidificó con HCl 2M (50 mL) y el EtOH se eliminó *in vacuo*. La porción acuosa se extrajo con DCM (200 mL) y el extracto orgánico se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo* para dar un aceite de color marrón. La purificación mediante cromatografía en sílica eluyendo con DCM: MeOH proporcionó el producto base como un sólido de color amarillo: LC-MS Rt = 2.90 min [M+H]⁺ 237 (Método 10minLC_v002) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.62-7.79 (NH₂, amplia protuberancia), 7.70 (1 H, s), 3.89 (3H, s); ¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -62.92 (CF₃, s).

Intermedio C

tert-Butil 2-(hidrazinacarbonil)-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il carbamato



25 Int. C1: Metil 3-amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)picolinato

5 El ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico (Int. B) 5.5 g, 23.29 mmol se disolvió en MeOH (90 mL). Se adicionó gota a gota H₂SO₄ (6.21 mL, 116 mmol) y la solución se calentó a reflujo, durante 4 horas. La mezcla de reacción se redujo *in vacuo* a aproximadamente 15 mL y se le adicionó agua (15 mL). El pH se ajustó a pH 9 por adición cuidadosa de NaHCO₃ sólido. Se adicionó agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto base.

Int. C2: Metil 3- (tert-butoxicarbonilamino) -6-metoxi-5- (trifluorometil) picolinato

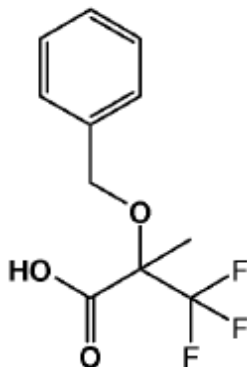
10 A una solución agitada de metil 3-amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)picolinato (etapa 1) (4.989 g, 19.94 mmol) en DCM (100 mL) se le adicionó DIPEA (2.84 g, 21.94 mmol), boc anhídrido (4.79 g, 21.94 mmol) seguido de DMAP (2.436 g, 19.94 mmol). Después de agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se lavó con agua (3 veces), se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. El producto en bruto se purificó por cromatografía en sílica, eluyendo en un 0% a 10% de iso-hexano: EtOAc para proporcionar el compuesto base.

Int. C: tert-Butil 2-(hidrazinacarbonil)-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamato

15 Una suspensión de metil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-6-metoxi-5-(trifluorometil)picolinato (etapa 2) (3.1 g, 8.85 mmol) en MeOH seco (20 mL) se trató con monohidrato de hidrazina (1.108 g, 22.12 mmol) y la suspensión se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó en un horno con vacío para proporcionar el compuesto base como un sólido de color marrón claro (3.01g). LC-MS Rt = 1.27 min [M+H]⁺ 251 [-menos grupo Boc] (Método pH alto_v003.).

Intermedio D

Ácido 2-(Benciloxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoico



20

Int. D1: Bencil 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoato

25 Ácido 2-(Benciloxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoico (0.6 g, 3.80 mmol) se disolvió en MeCN (5 mL). Se adicionó DIPEA (0.663 mL, 3.80 mmol) y se agitó durante 5 min. Se adicionó bromuro de bencilo (541 mg, 3.16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT, durante 16 h seguido de 70°C, durante 16h. Después de enfriar a RT, el solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo resultante se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con agua y la porción orgánica se separó por medio de un separador de fases. El solvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el compuesto base.

Int. D2: Bencil 2-(benciloxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoato

30 Una solución enfriada (0 °C) de bencilo 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoato (Int. D1) (100 mg, 0.403 mmol) en DMF (4 mL) se trató con hidruro de sodio (16.11 mg, 0.403 mmol) seguido de bromuro de bencilo (0.048 mL, 0.403 mmol) y se agitó a 0°C, durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó la agitación, durante, otras 3 horas. La mezcla de reacción se sometió a partición entre EtOAc y solución de HCL 0.1M. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto base como un aceite.

Int D3: Ácido 2-(Benciloxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoico

El bencil 2-(benciloxi)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoato (Int. D3) (170 mg, 0.502 mmol) en MeOH (5 mL) se trató con hidróxido de sodio 2M (0.502 mL, 1.005 mmol) 2M y se agitó a RT, durante 2 h. El metanol se eliminó *in vacuo* y el residuo se disolvió en agua y se lavó con EtOAc. La fase acuosa acidificada con HCl 5M y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *in vacuo* proporcionando el producto base como un claro; ¹H RMN (400 MHz, DMSO - d6) δ 14.08 (1 H, br s), 7.35 (5H, m), 4.62 (2H, dd), 1.64 (3H, s).

Intermedio E

Éster etílico del ácido 3-amino-5-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico

Int. E1: éster etílico del ácido carbamimidoil-nitroso-acético

10 A una solución de amoníaco 2M en EtOH (152 mL, 0.304 mmol) a 0°C a 5°C, se le adicionó etoxicarbonilacetimidato de etilo HCl (25 g, 0.127 mmol), durante 30 minutos. La reacción se agitó vigorosamente a esta temperatura, durante 3 horas, después de lo cual una solución de nitrilo de sodio en agua (9.63 g, 0.139 mmol) se le adicionó en una sola porción. El pH de la mezcla se ajustó a pH 6 con la adición del HCl 5N. La mezcla de reacción se dejó en agitación a RT durante la noche. El precipitado de color amarillo formado se filtró con vacío, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto base;

¹H RMN (400 MHz, DMSO - d6) δ 10.1 (2H, br s), 7.6 (2H, br s), 4.3 (2H, q), 1.3 (3H, t).

Int. E2: éster etílico del ácido amino-carbamimidoil-acético

20 A una solución de éster etílico del ácido carbamimidoil-nitroso-acético (5.5 g, 31.4 mmol) en etanol/HCl 5M (relación 1:1, 250 mL) se le adicionó Pd al 10%/C (1.3 g). La mezcla de reacción se hidrogenó (H₂(g)) a baja presión, durante 2 noches. El Pd/C se filtró a través de Celite® (material de filtro) y el filtrado se redujo *in vacuo* para dar el compuesto base como un sólido de color blanco. Este se tomó a través de la siguiente etapa como material en bruto.

Int. E: éster etílico del ácido 3-amino-5-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico

25 A una mezcla del éster etílico del ácido amino-carbamimidoil-acético (2 g, 9.22 mmol) y agua (50 mL), se le adicionó una solución acuosa al 20% de aldehído trifluoropirúvico (2.32 g, 18.43 mmol). A esta mezcla, se le adicionó acetato de sodio (5.29 g, 64.52 mmol) (el pH de la mezcla de reacción fue pH5). La mezcla de reacción se dejó en agitación a RT durante la noche. El precipitado resultante se filtró con vacío, la purificación por cromatografía en sílica eluyendo con iso-hexano:EtOAc (gradiente de 0 a 10 % de EtOAc) proporcionó el compuesto base ¹H RMN (400 MHz, DMSO - d6) δ 8.4 (1 H, s), 7.8 (2H, br s), 4.4 (2H, q), 1.4 (3H, t).

Intermedio F

30 Ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico

Int. F1: éster etílico del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico

35 A una solución de éster etílico del ácido 3-amino-5-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico (Int. E) (30 mg, 0.13 mmol) en ácido acético (5 mL), se le adicionó carbonato de sodio (15 mg, 0.14 mmol). A esta mezcla, se le adicionó la mitad de los contenidos de una solución de bromuro (7 µL, 0.13 mmol) en ácido acético (5 mL), seguido de la adición de carbonato de sodio ((15 mg, 0.14 mmol). La solución restante de bromuro en ácido acético se adicionó y la mezcla de reacción se dejó en agitación a RT, durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado de color amarillo resultante se filtró con vacío para proporcionar el compuesto base.

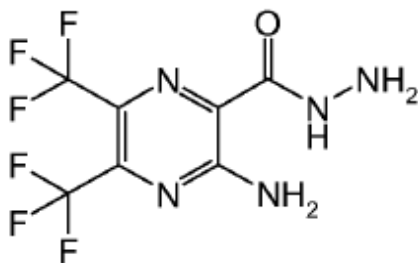
Int. F: Ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico

40 A una solución agitada de éster etílico del ácido 3-amino-5-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico (10 g, 31.8 mmol) en etanol (20 mL), se le adicionó 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 pH 6 con la adición de HCl 1 M. La suspensión resultante se filtró con vacío, se lavó con agua (20 mL) y se secó para proporcionar el compuesto base; ¹H RMN (400 MHz, DMSO - d6) δ 7.98 (2H, s).

Intermedio G

3-Amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazina-2-carbohidrazida



Int. G1: Etil 3-amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazina-2-carboxilato

5 A una solución de éster etílico del ácido amino-carbamimidoil-acético (Int E2)(1.25 g, 8.61 mmol) en DMF (5 mL) se le
 10 adicionó 1,1,1,4,4,4-hexafluorobutano-2,3-diona (5 g, 25.8 mmol) y la mezcla se agitó a RT, durante 25 días. La
 suspensión de color amarillo se sometió a partición entre EtOAc (50 mL) y agua (50 mL) y la porción orgánica se lavó
 con salmuera (30 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. El producto en bruto se purificó por LC-MS dirigida de
 masas eluyendo con MeCN/Agua/0.1% de TFA. Las fracciones limpias se vertieron en EtOAc (50ml) y se lavó con
 NaHCO₃ saturado (50 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto base; 19F RMN
 (400MHz, DMSO - d₆): Pico 1 a -62 ppm, pico 2 a -64.6 ppm

Int. G: 3-Amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazina-2-carbohidrazida

15 Una suspensión del etil 3-amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazina-2-carboxilato (Int. G1) (455 mg, 1.501 mmol) en MeOH (10
 mL) se trató con monohidrato de hidrazina (0.147 mL, 3.00 mmol) y se agitó a RT durante la noche. La mezcla de
 reacción se diluyó con agua (50 mL) y el pH se ajustó a pH 4-5 utilizando HCl 1 M. Se formó un precipitado de color
 amarillo, el cual se filtró con vacío, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar el compuesto base que se utilizó
 sin una purificación adicional;

LC-MS Rt = 0.9 min [M+H]⁺ 290.1 Método 2minLC_v003.

¹H RMN (400MHz, DMSO - d₆): δ 10 (1 H, s), 8.54 (2H, amplia protuberancia), 4.69 (2H, s).

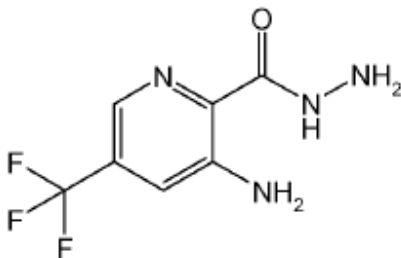
Intermedio H

20 3-Amino-6-bromo-5-(trifluorometil)picolinohidrazida

25 Una suspensión del éster metílico del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico (Intermedio A4) (1.00
 g, 3.34 mmol) en MeOH seco (20 mL) se agitó a reflujo (85 °C) durante 30 min y a continuación se trató con monohidrato
 de hidrazina (324 ul, 6.69 mmol). La mezcla se volvió a calentar a reflujo, durante 5h 30 min y se dejó enfriar a RT. Se le
 adicionó agua y el precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó en un horno con vacío para proporcionar el
 compuesto base como un sólido de color beige;

Intermedio I

3-Amino-5-(trifluorometil)picolinohidrazida



El compuesto base se preparó de forma análoga al intermedio H reemplazando éster metílico del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico (Intermedio A4) con éster metílico del ácido 3-amino-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico (Intermedio A3); LC-MS Rt = 0.93 min [M+H]⁺ 221.1 (Método 2minLC_v002).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.10 (2H, s), 4.50 (2H, s).

5 Intermedio JR y JS

(R)-Bencil 2-hidrazinil-2-oxo-1-feniletilcarbamato (Int JR) y (S)-bencilo 2-hidrazinil-2-oxo-1-feniletilcarbamato (Int JS)

Una solución de (R)-etil 2-(benciloxycarbonilamino)-2-fenilacetato (2.5 g, 7.98 mmol) en EtOH (20 mL) se trató con monohidrato de hidrazina (1.956 mL, 39.9 mmol) y se agitó a RT, durante 6 días. La suspensión resultante se concentró *in vacuo* para proporcionar un sólido de color blanco. La purificación se llevó a cabo utilizando separación quiral bajo las siguientes condiciones para producir los compuestos base:

10

Instrumentación:	Gilson
Volumen de inyección:	12 mL
Fase móvil:	n-heptano:EtOH 60:40 (v/v)
Velocidad de flujo:	60 mL/min
Columna:	Chiralpak AS 200x500mm, 20 μm
Detección UV:	220nm

Intermedio JR: (R)-bencilo 2-hidrazinil-2-oxo-1-feniletilcarbamato

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (NH, s), 7.94 (NH, d), 7.43 (2H, d), 7.35-7.25 (8H, m), 5.21 (1 H, d), 5.03 (2H, t), 4.28 (NH₂, b s)

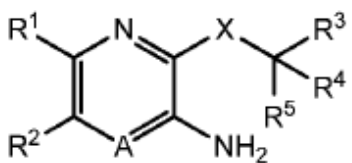
Intermedio JS: (S)-bencil 2-hidrazinil-2-oxo-1-feniletilcarbamato

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (NH, s), 7.94 (NH, d), 7.43 (2H, d), 7.35-7.25 (8H, m), 5.21 (1 H, d), 5.07 (2H, q), 4.28 (NH₂, b s)

De lo anterior se apreciará que, aunque las realizaciones específicas de la invención se han descrito en este documento para fines de ilustración, diversas modificaciones se pueden realizar sin desviarse del alcance de la invención. De acuerdo con lo anterior, la invención no está limitada excepto por las reivindicaciones adjuntas.

20 Realizaciones:

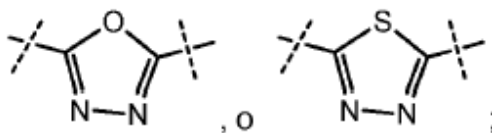
Realización 1. Un compuesto de fórmula I



en donde:

A es N o CR^{4a};

25 X es



5 R^1 se selecciona entre H; alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alqueno C_2-C_8 ; alquino C_2-C_8 ; cicloalquilo C_3-C_{10} ; cicloalqueno C_5-C_{10} ; -alquilo C_1-C_4 -cicloalquilo C_3-C_8 ; alcoxi C_1-C_8 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; halógeno; $SO_2NR^8R^9$; SO_2R^0 ; S-alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; S-arilo C_6-C_{14} ; -(alquilo C_0-C_4)-arilo C_6-C_{14} ; y heterociclilo -(alquilo C_0-C_4)- de 3 a 14 miembros;

en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre 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, cicloalqueno, arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;

10 R^2 es haloalquilo C_1-C_4 ;

R^3 es H o alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

15 R^4 es H; alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alqueno C_2-C_8 ; alquino C_2-C_8 ; cicloalquilo C_3-C_{10} ; cicloalqueno C_5-C_{10} ; -alquilo C_1-C_4 -cicloalquilo C_3-C_8 ; alcoxi C_1-C_8 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_4 ; hidroxialquilo C_1-C_8 ; OH; CN; flúor; $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$; ; -(alquilo C_0-C_4)-arilo C_6-C_{14} ; heterociclilo -(alquilo C_0-C_4)- de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; o -(alquilo C_0-C_4)- CO_2R^{15} , en donde los grupos cicloalquilo, cicloalqueno, -(alquilo C_0-C_4)-arilo C_6-C_{14} y heterociclilo -(alquilo C_0-C_4)- de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;

20 R^{4a} se selecciona entre H; alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alqueno C_2-C_8 ; -(alquilo C_0-C_4)-arilo C_6-C_{14} ; heterociclilo -(alquilo C_0-C_4)- de 3 a 14 miembros; hidroxialquilo C_1-C_8 ; halógeno; $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$; -(alquilo C_0-C_4)- CO_2R^{15} y -(alquilo C_0-C_4)- $C(O)NR^{17}R^{18}$; en donde los grupos -(alquilo C_0-C_4)-arilo C_6-C_{14} y heterociclilo -(alquilo C_0-C_4)- de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;

25 R^5 es alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alqueno C_2-C_8 ; alquino C_2-C_8 ; cicloalquilo C_3-C_{10} ; cicloalqueno C_5-C_{10} ; -alquilo C_1-C_4 -cicloalquilo C_3-C_8 ; alcoxi C_1-C_8 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; flúor; $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_m-OR^4$; -(alquilo C_0-C_4)-arilo C_6-C_{14} ; heterociclilo -(alquilo C_0-C_4)- de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; o -(alquilo C_0-C_4)- CO_2R^{15} , en donde los grupos cicloalquilo, cicloalqueno, -(alquilo C_0-C_4)-arilo C_6-C_{14} y heterociclilo -(alquilo C_0-C_4)- de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z; o

R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo ($C=O$); o

30 R^3 y R^5 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de 3 a 8 miembros; o

R^4 y R^5 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de 5 a 8 miembros o un heterociclilo de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde el sistema del anillo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;

m es 0, 1, 2 o 3;

35 R^8 , R^{11} , R^{13} y R^{17} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, cicloalquilo C_3-C_{10} o -(alquilo C_1-C_4)-cicloalquilo C_3-C_8 ;

40 R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{18} son cada uno independientemente H; alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alqueno C_2-C_8 ; alquino C_2-C_8 ; cicloalquilo C_3-C_{10} ; cicloalqueno C_5-C_{10} ; -alquilo C_1-C_4 -cicloalquilo C_3-C_8 ; -(alquilo C_0-C_4)-arilo C_6-C_{14} ; o heterociclilo -(alquilo C_0-C_4)- de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalqueno, arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituido por 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} juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen pueden formar un heterociclilo de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;

5 Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2 , alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxi C_1-C_4 , $NR^{30}(SO_2)R^{32}$, $(SO_2)NR^{31}R^{32}$, $(SO_2)R^{32}$, $NR^{30}C(O)R^{32}$, $C(O)NR^{31}R^{32}$, $NR^{30}C(O)NR^{31}R^{32}$, $NR^{30}C(O)OR^{19}$, $NR^{31}R^{32}$, $C(O)OR^{31}$, $C(O)R^{31}$, SR^{31} , OR^{31} , oxo, CN, NO_2 , halógeno o un heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S;

R^{30} es H o alquilo C_1-C_6 ;

10 R^{31} y R^{32} son cada uno independientemente H; alquilo C_1-C_8 ; cicloalquilo C_3-C_8 ; alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 ; (alquilo C_0-C_4)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y halógeno; (alquilo C_0-C_4)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, el heterociclilo que incluye uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C_1-C_6 y $C(O)$ alquilo C_1-C_6 ; (alquilo C_0-C_4)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y halógeno; y (alquilo C_0-C_4)-O-heterociclilo de 3 a 14 miembros, el heterociclilo que incluye uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_6 o $C(O)$ alquilo C_1-C_6 ; en donde los grupos alquilo son opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno, alcoxi C_1-C_4 , $C(O)NH_2$, $C(O)N$ alquilo C_1-C_6 o $C(O)N$ (alquilo C_1-C_6)₂; o

20 R^{31} y R^{32} juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un heterociclilo de 5- a 10- miembros, el heterociclilo que incluye uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, siendo el heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH; halógeno; arilo; heterociclilo de 5- a 10- miembros que incluye uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S; $S(O)_2$ -arilo; $S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 ; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxi C_1-C_4 ; y $C(O)$ Oalquilo C_1-C_6 , en donde los grupos sustituyentes arilo y heterocíclico son por sí mismos opcionalmente sustituidos por alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;

25 o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

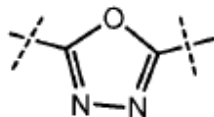
Realización 1.1: El compuesto de acuerdo con la realización 1, en donde A es CR^{4a} y R^{4a} se selecciona entre halógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alquenilo C_2-C_8 y -(alquilo C_0-C_4)-arilo C_6-C_{14} ;

en donde el -(alquilo C_0-C_4)-arilo C_6-C_{14} puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.

30 Realización 1.2: El compuesto de acuerdo con la realización 1 o 1.1, en donde A es CR^{4a} y R^{4a} se selecciona entre halógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alquenilo C_2-C_8 y -(alquilo C_0-C_4)-arilo C_6-C_{14} .

35 Realización 1.3: El compuesto de acuerdo con la realización 1, 1.1 o 1.2, en donde A es CR^{4a} y R^{4a} se selecciona entre cloro, etilo, isopropilo, isopropenilo y fenilo; en donde el fenilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.

Realización 2. El compuesto de acuerdo con la realización 1, 1.1, 1.2 o 1.3, en donde X es



40 Realización 3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a la realización 2, en donde R^1 se selecciona entre H; alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; cicloalquilo C_3-C_{10} ; alcoxi C_1-C_8 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; halógeno; arilo C_6-C_{14} ; heterociclilo -(alquilo C_0-C_4)-de 3 a 14 miembros en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; y $NR^{11}R^{12}$, en donde el arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.

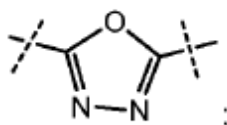
- Realización 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en donde R^1 se selecciona entre H, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; cicloalquilo C_3-C_{10} ; alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno y halógeno.
- 5 Realización 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en donde R^1 se selecciona entre alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; cicloalquilo C_3-C_{10} ; alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno y halógeno.
- Realización 6: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en donde R^1 se selecciona entre H, metoxi, trifluorometilo, bromuro, ciclopropilo, y metilo.
- 10 Realización 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en donde R^1 es arilo, en donde arilo es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.
- Realización 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 7, en donde R^2 es CF_3 .
- Realización 9: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 8, en donde R^3 se selecciona entre H o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno y más átomos de halógeno.
- 15 Realización 10: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, en donde R^4 se selecciona entre H; alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$ y OH; R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H; alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.
- Realización 11: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, en donde
- 20 R^5 se selecciona entre H; alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; OH; CN; halógeno; - (alquilo C_0-C_4)-arilo C_6-C_{14} ; y heterociclilo -(alquilo C_0-C_4)- de 3 a 14 miembros; en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en donde los grupos arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.
- Realización 12: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en donde
- 25 R^3 y R^5 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de 3 a 6 miembros.
- Realización 13: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 12, en donde
- R^4 y R^5 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros o un heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde el heterociclilo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.
- 30 Realización 14: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 8, en donde
- R^3 se selecciona entre H o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno y más átomos de halógeno;
- R^4 se selecciona entre H; alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$ y OH;
- 35 R^5 se selecciona entre H; alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; OH; CN; halógeno; - (alquilo C_0-C_4)-arilo C_6-C_{14} ; y heterociclilo -(alquilo C_0-C_4)- de 3 a 14 miembros; en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en donde los grupos arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z; o R^3 y R^5 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de 3 a 6 miembros; o
- 40 R^4 y R^5 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros o un heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde el heterociclilo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;

R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H; alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

Realización 15: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 14, en donde

A es CR_{4a} ;

5 X es



R^1 se selecciona entre H; alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; y alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^2 es CF_3 ;

10 R^3 es H, CH_3 o CF_3 ;

R^4 es H o Me;

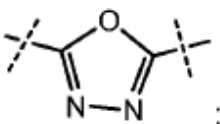
R^5 es fenilo, $-NR^{17}R^{18}$ u OH; y

R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H; alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

15 Realización 16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 15, en donde

A es CR^{4a} ;

X es



20 R^1 se selecciona entre alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; y alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^2 es CF_3 ;

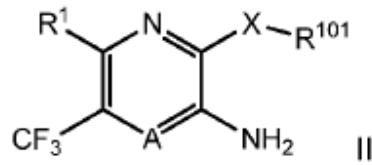
R^3 es H, CH_3 o CF_3 ;

R^4 es H o Me;

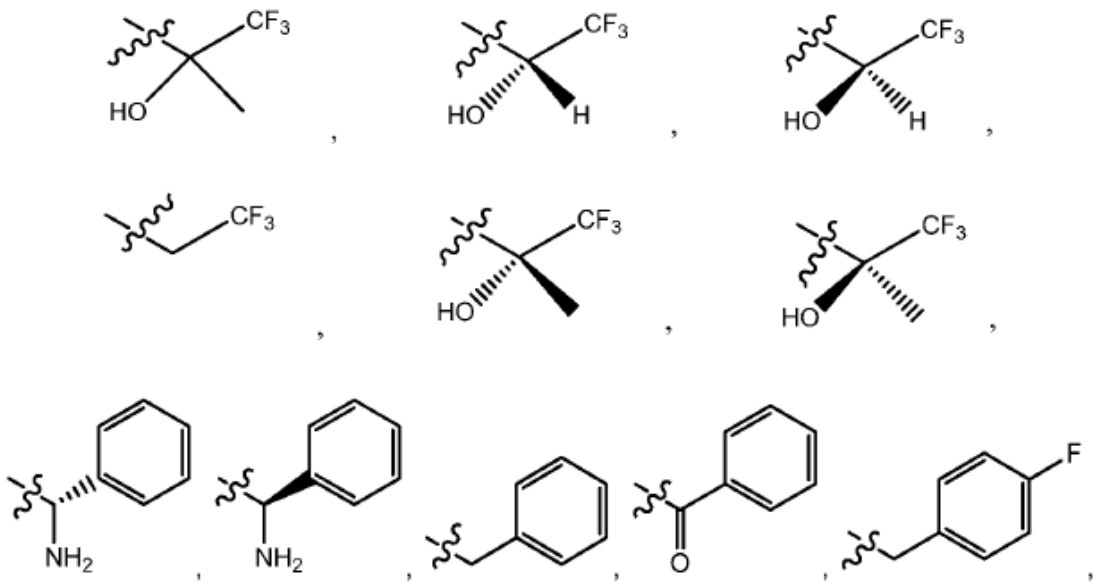
R^5 es $-NR^{17}R^{18}$ u OH; y

25 R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H; alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

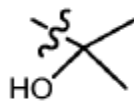
Realización 17: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 16, los compuestos de fórmula I incluyen los compuestos de fórmula II:



o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde A, R¹, R², R³ y R^{4a} son como se definen en las realizaciones 1-16; y R¹⁰¹ se selecciona entre los siguientes:



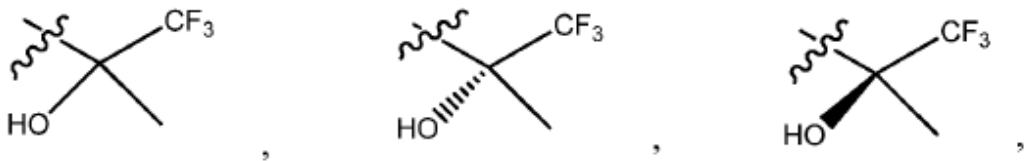
5 o



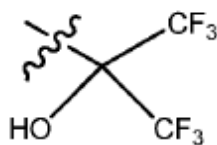
Realización 18: El compuesto de acuerdo con la realización 17, en donde A es CR^{4a}, en donde R^{4a} es H.

Realización 19: El compuesto de acuerdo con la realización 17 o 18, en donde A es CR^{4a}; R¹ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

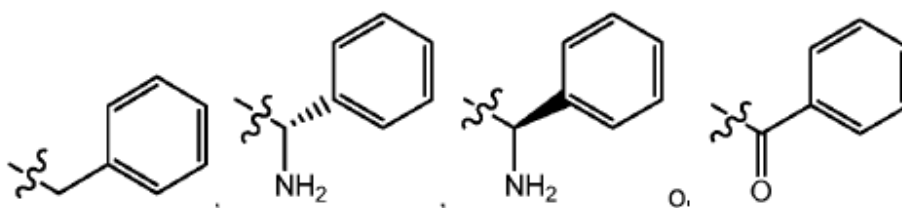
10 R¹⁰¹ es



o



Realización 20: El compuesto de acuerdo con la realización 17, en donde R¹⁰¹ es



5 Realización 21. El compuesto de acuerdo con la realización 1, o las sales de este farmacéuticamente aceptables, seleccionado entre:

- 2-(5-(3-Amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (racémico);
 (R)-2-(5-(3-amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 (S)-2-(5-(3-amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 3-(5-Bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-bromo-6-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- 10 (5-(3-Amino-6-bromo-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil)metanona;
 2-(5-(3-Amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 2-(5-(3-Amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (racémico);
 (R)-2-(5-(3-Amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 (S)-2-(5-(3-Amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 15 2-(5-Bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-bromo-5-(trifluorometil)piridin-3-amina;
 2-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-trifluorometil-piridin-3-il-amina;
 2-[5-(4-Fluoro-bencilo)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-5-trifluorometil-piridin-3-il-amina;
 6-Bromo-2-[5-(4-fluoro-bencilo)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-5-trifluorometil-piridin-3-ilamina;
 6-Bromo-2-[5-(2,2,2-trifluoro-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-5-trifluorometil-piridin-3-ilamina;
- 20 2-(5-(3-Amino-6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 2-(5-(3-amino-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 2-(5-(3-amino-6-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 2-(5-(3-Amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 (2-(5-(3-amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (racémico)).

(R)-2-(5-(3-amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

(S)-2-(5-(3-amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(5-(3-Amino-6-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ol;

(R)-2-(5-(amino(fenil)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-bromo-5-(trifluoro metil)piridin-3-amina; y

5 2-(5-(3-Amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoro propan-2-ol.

(R)-2-[5-(3-Amino-4-cloro-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol;

(S)-2-(5-(3-Amino-4-cloro-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

(S)-2-[5-(3-Amino-4-etil-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol;

(S)-2-[5-(3-Amino-4-isopropenil-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol;

10 (S)-2-[5-(3-Amino-4-isopropil-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol; y

(S)-2-[5-(3-Amino-6-metoxi-4-fenilo-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol.

Realización 22: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 17, para uso como un producto farmacéutico.

15 Realización 23: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 17, para uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias o hidratación de la mucosa.

Realización 24: Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 17 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias o hidratación de la mucosa.

Realización 25: Una composición farmacéutica, que comprende:

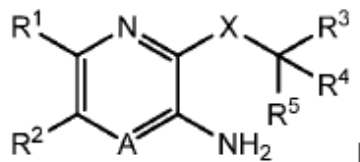
20 el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 17 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Realización 26: A combinación farmacéutica, que comprende:

25 un primer activo que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 17, y un segundo activo seleccionado entre agentes osmóticos, bloqueadores de ENaC, agentes antiinflamatorios, agentes broncodilatadores, agentes antihistamínicos, agentes antitusivos, agentes antibióticos y fármacos DNasa, en donde el primer y segundo activos pueden estar en la misma o diferentes composiciones farmacéuticas.

REIVINDICACIONES

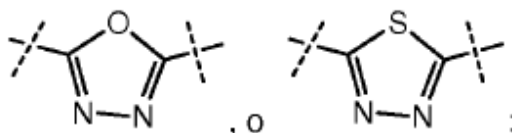
1. Un compuesto de fórmula I



en donde:

5 A es N o CR^{4a};

X es



10 R¹ se selecciona entre H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alqueno C₂-C₈; alquino C₂-C₈; cicloalquilo C₃-C₁₀; cicloalqueno C₅-C₁₀; -alquilo C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; halógeno; SO₂NR⁹R³; SO₂R¹⁰; S-alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; S-arilo C₆-C₁₄; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; y heterociclilo -(alquilo C₀-C₄)- de 3 a 14 miembros; en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; CN; NR¹¹R¹²; CONR¹³R¹⁴; NR¹³SO₂R¹⁵;

15 NR¹³C(O)R¹⁵ y CO₂R¹⁵, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalqueno, arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;

R² es haloalquilo C₁-C₄;

R³ es H o alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

20 R⁴ es H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alqueno C₂-C₈; alquino C₂-C₈; cicloalquilo C₃-C₁₀; cicloalqueno C₅-C₁₀; -alquilo C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄; hidroxialquilo C₁-C₈; OH; CN; flúor; -(CH₂)_m-NR¹⁷R¹⁸; ; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; heterociclilo -(alquilo C₀-C₄)- de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; o -(alquilo C₀-C₄)-CO₂R¹⁵, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalqueno, -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y heterociclilo -(alquilo C₀-C₄)- de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;

25 R^{4a} se selecciona entre H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alqueno C₂-C₈; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; heterociclilo -(alquilo C₀-C₄)- de 3 a 14 miembros; hidroxialquilo C₁-C₈; halógeno; -(CH₂)_m-NR¹⁷R¹⁸; -(alquilo C₀-C₄)-CO₂R¹⁵ y -(alquilo C₀-C₄)-C(O)NR¹⁷R¹⁸; en donde los grupos heterociclilo -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)- de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;

30 R⁵ es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alqueno C₂-C₈; alquino C₂-C₈; cicloalquilo C₃-C₁₀; cicloalqueno C₅-C₁₀; -alquilo C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; flúor; -(CH₂)_m-NR¹⁷R¹⁸; -(CH₂)_m-OR⁴; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; heterociclilo -(alquilo C₀-C₄)- de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; o -(alquilo C₀-C₄)-CO₂R¹⁵, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)- de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z; o

R³ y R⁴ juntos forman un grupo oxo (C=O); o

R³ y R⁵ juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de 3 a 8 miembros; o

5 R⁴ y R⁵ juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de 5 a 8 miembros o un heterociclilo de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde el sistema del anillo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;

m es 0, 1, 2 o 3;

R⁸, R¹¹, R¹³ y R¹⁷ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₁₀ o -(alquilo C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₈;

10 R⁹, R¹⁰, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁸ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alqueno C₂-C₈; alquino C₂-C₈; cicloalquilo C₃-C₁₀; cicloalqueno C₅-C₁₀; -alquilo C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₈; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; o heterociclilo -(alquilo C₀-C₄)- de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalqueno, arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z; o

15 R⁸ y R⁹, R¹¹ y R¹², R¹³ y R¹⁴, y R¹⁷ y R¹⁸ juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen pueden formar un heterociclilo de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;

20 Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH₂, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄, NR³⁰(SO₂)R³², (SO₂)NR³¹R³², (SO₂)R³², NR³⁰C(O)R³², C(O)NR³¹R³², NR³⁰C(O)NR³¹R³², NR³⁰C(O)OR¹⁹, NR³¹R³², C(O)OR³¹, C(O)R³¹, SR³¹, OR³¹, oxo, CN, NO₂, halógeno o un heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S;

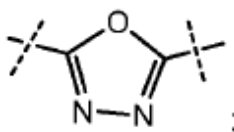
R³⁰ es H o alquilo C₁-C₆;

25 R³¹ y R³² son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₈; cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄; (alquilo C₀-C₄)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; (alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, el heterociclilo que incluye uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)alquilo C₁-C₆; (alquilo C₀-C₄)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; y (alquilo C₀-C₄)-O-heterociclilo de 3 a 14 miembros, el heterociclilo que incluye uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₆ o C(O)alquilo C₁-C₆; en donde los grupos alquilo son opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, C(O)NH₂, C(O)NHalquilo C₁-C₆ o C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂; o

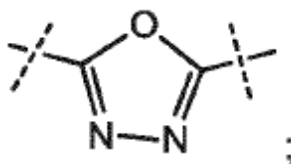
35 R³¹ y R³² juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un heterociclilo de 5- a 10- miembros, el heterociclilo que incluye uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, siendo el heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH; halógeno; arilo; heterociclilo de 5- a 10- miembros que incluye uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S; S(O)₂-arilo; S(O)₂-alquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄; y C(O)O-alquilo C₁-C₆, en donde los grupos sustituyentes arilo y heterociclilo son por sí mismos opcionalmente sustituidos por alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

40 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es



3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde
- 5 R^1 se selecciona entre H; alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; cicloalquilo C_3-C_{10} ; alcoxi C_1-C_8 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; halógeno; arilo C_6-C_{14} y heterociclilo -(alquilo C_0-C_4)- de 3 a 14 miembros en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; y $NR^{11}R^{12}$, en donde el arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.
4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde
- R^1 se selecciona entre H, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; cicloalquilo C_3-C_{10} ; alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno y halógeno.
- 10 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 se selecciona entre alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno y halógeno.
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde
- R^1 es arilo, en donde arilo es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.
- 15 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde
- R^2 es CF_3 .
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde
- R^3 es H o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;
- 20 R^4 es H; alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$; u OH;
- R^5 es H; alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; OH; CN; halógeno; -(alquilo C_0-C_4)-arilo C_6-C_{14} ; o heterociclilo -(alquilo C_0-C_4)- de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en donde los grupos arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z; o
- 25 R^3 y R^5 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de 3 a 6 miembros; o
- R^4 y R^5 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros o un sistema del anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde el sistema del anillo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;
- 30 R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H; alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.
9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde
- A es CR^{4a} ,
- X es



R¹ se selecciona entre H; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; y alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R² es CF₃;

R³ es H, CH₃ o CF₃;

5 R⁴ es H o Me;

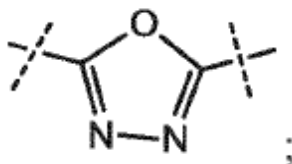
R⁵ es fenilo, -NR¹⁷R¹⁸ u OH; y

R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde

10 A es CR^{4a};

X es



R¹ se selecciona entre alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; y alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

15 R² es CF₃;

R³ es H, CH₃ o CF₃;

R⁴ es H o Me;

R⁵ es -NR¹⁷R¹⁸ u OH; y

20 R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o las sales de este farmacéuticamente aceptables, seleccionados entre:

2-(5-(3-Amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (racémico);

(R)-2-(5-(3-amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

25 (S)-2-(5-(3-amino-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

3-(5-Bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-bromo-6-(trifluorometil)pirazin-2-amina;

(5-(3-Amino-6-bromo-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil)metanona;

2-(5-(3-Amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(5-(3-Amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (racémico);

30 (R)-2-(5-(3-Amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

- (S)-2-(5-(3-Amino-5,6-bis(trifluorometil)pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 2-(5-Bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-bromo-5-(trifluorometil)piridin-3-amina;
- 2-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-trifluorometil-piridin-3-il-amina;
- 2-[5-(4-Fluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-5-trifluorometil-piridin-3-il-amina;
- 5 6-Bromo-2-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-5-trifluorometil-piridin-3-ilamina;
- 6-Bromo-2-[5-(2,2,2-trifluoro-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-5-trifluorometil-piridin-3-ilamina;
- 2-(5-(3-Amino-6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 2-(5-(3-Amino-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 2-(5-(3-Amino-6-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 10 2-(5-(3-Amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1 -trifluoropropan-2-ol;
- (2-(5-(3-Amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1 -trifluoropropan-2-ol (racémico).
- (R)-2-(5-(3-amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- (S)-2-(5-(3-amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 2-(5-(3-Amino-6-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ol;
- 15 (R)-2-(5-(amino(fenil)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-bromo-5-(trifluoro metil)piridin-3-amina; y
- 2-(5-(3-Amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol.
- (R)-2-[5-(3-amino-4-cloro-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol;
- (S)-2-(5-(3-amino-4-cloro-6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- (S)-2-[5-(3-amino-4-etil-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol -2-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol;
- 20 (S)-2-[5-(3-amino-4-isopropenil-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol;
- (S)-2-[5-(3-amino-4-isopropil-6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol; y
- (S)-2-[5-(3-amino-6-metoxi-4-fenil-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso como un producto farmacéutico.
- 25 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias o una condición que se beneficia de la hidratación de la mucosa.
14. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias o una
- 30 condición que se beneficia de la hidratación de la mucosa.
15. Una composición farmacéutica, que comprende:
- el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y
- uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

16. Una combinación farmacéutica, que comprende:

un primer activo que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y un segundo activo seleccionado entre agentes osmóticos, bloqueadores de ENaC, agentes antiinflamatorios, agentes broncodilatadores, agentes antihistamínicos, agentes antitusivos, agentes antibióticos y fármacos DNasa, en donde el primer y segundo activos pueden estar en la misma o diferentes composiciones farmacéuticas.

5