

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 630**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.11.2012 PCT/IB2012/056739**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013 WO13080120**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2012 E 12805774 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2785713**

54 Título: **Derivados de trifluorometil-oxadiazol novedosos y su uso en el tratamiento de enfermedad**

30 Prioridad:

28.11.2011 US 201161564031 P

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

24.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HEBACH, CHRISTINA;
KALLEN, JOERG;
NOZULAK, JOACHIM;
TINTELNOT-BLOMLEY, MARINA y
WIDLER, LEO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

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

ES 2 606 630 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de trifluorometil-oxadiazol novedosos y su uso en el tratamiento de enfermedad

Campo de la invención

5 La invención se relaciona con derivados de trifluorometil-oxadiazol novedosos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas de los mismos, combinaciones farmacéuticas de los mismos, y su uso como medicamentos, particularmente para el tratamiento de neurodegeneración, atrofia muscular o diabetes/síndrome metabólico a través de inhibición de HDAC4.

Antecedentes de la invención

10 La enfermedad de Huntington (HD) es una enfermedad neurodegenerativa dominante autosómica con una incidencia de 1 en 10'000 (aproximadamente 30'000 de pacientes en EUA). La HD no es prevalente para cualquier población, raza o grupo étnico particular, y son afectados ambos géneros. La HD se manifiesta en la edad media (de 30 a 50 años) con espasmos, movimiento incontrolable de las extremidades, tronco y cara, seguida por la pérdida progresiva de las capacidades mentales y desarrollo de problemas siquiátricos. La enfermedad continúa sin remisión durante 10 a 25 años y por último es terminal.

15 La causa de la enfermedad es una expansión de repeticiones de CAG en el exón 1 del gen que codifica para la proteína huntingtina. Esta expansión produce una proteína mutada (mHTT) con una repetición de poliglutamina dentro del terminal amino. La mHTT y sus fragmentos proteolíticos N-terminales se acumulan en aglomerados intracelulares y se ha mostrado que interfieren con maquinaria de transcripción de célula.

20 La disregulación de transcripción es el primer cambio detectable en la HD y se observa correlaciones de enfermedad tanto en humanos como animales. La modulación de la actividad de transcripción se puede lograr por medio de la inhibición de las enzimas de desacetilasa histona, una familia de 11 isotipos clasificados adicionalmente en subfamilias: HDAC1,2,3,8 (Clase I); HDAC4,5,7,9 (Clase IIa), HDAC6,10 (Clase IIb), y HDAC11 (Clase IV). La inhibición de HDAC puede restaurar el equilibrio, y se ha encontrado que un inhibidor de pan-HDAC (SAHA) es eficaz en ensayos de Drosophila y de ratón para patología de Huntington (Hockly et al., PNAS (2003) 100:2041; Kazantsev AG, Thompson LM., Nat Rev Drug Discov. (2008) 7:854-68). Debido a que el SAHA es un inhibidor no selectivo de todas las HDAC Clase I, IIa + IIb, y de las subfamilias IV, no es posible determinar a través de cual isotipos/subfamilia median los efectos benéficos.

30 Recientemente, se investigo la función individual de los miembros de la subfamilia clase IIa (HDAC4,5,7,9) mediante atenuación genética de los isotipos respectivos mediante cruzamiento genético con el ratón R6/2, un ratón diseñado genéticamente que imita la patología de HD humana (Mielcarek M. et al., J. Neurology, Neurosurgery and Psychiatry (2009) 79:A8). Las cepas de ratones doblemente transgénicos resultantes para las cuales se atenúan genéticamente HDAC 5, HDAC 7 o HDAC 9, no mostraron ninguna mejora del fenotipo R6/2, mientras que la reducción en los niveles de expresión de HDAC4 mejoró el fenotipo de deterioro motriz de los ratones R6/2.

35 Por lo tanto, la inhibición de HDAC4 proporciona una oportunidad potencial para la intervención farmacéutica y el tratamiento de la enfermedad de Huntington.

40 Las HDACs Clase IIa también se expresan en el músculo esquelético, y se expresan a un nivel más bajo las contracciones lentas en el músculo en comparación con contracciones más rápidas en el músculo. La supresión de cualquier combinación de cuatro alelos de HDAC4, 5 y 9, conduce a una mayor expresión genética de la fibra lenta, que a su vez conduce a una mayor resistencia al correr (Potthoff et al., J. Clin. Invest. (2007) 117, 2459-2467). Adicionalmente, la expresión genética de HDAC4 es altamente sobreexpresada en el músculo después de la deservación (Bodine et al., Science (2001) 294, 1704-1708). La HDAC4 inhibe la expresión de FGF1, que interactúa con FGF7/10/22 y promueve la reinervación (Williams et al., Science (2009) 326, 1549-1554). Después de la deservación, el aumento de la expresión de HDAC4 también reprime la expresión de Dach2, lo cual a su vez conduce a un aumento en la expresión de la miogenina. La miogenina sobreexpresa la expresión de las dos ligasas de ubiquitina E3 que son requeridas para la atrofia muscular. Los ratones deservados que carecen de HDAC4 (eliminación genética específica del músculo) o de HDAC5 demostraron una pérdida del 30% en el peso muscular en comparación con la pérdida del 50% de masa muscular en ratones WT, mientras que los ratones que carecen tanto de HDAC4 como de HDAC5 demostraron solo una reducción del 10% en el peso muscular (Moresi et al., Cell (2010) 143, 35-45).

50 Por lo tanto, la inhibición de HDAC4 también proporciona un método potencial para el tratamiento de atrofia muscular.

Adicionalmente, una publicación muy reciente ha mostrado una función de giro para la HDAC Clase IIa en la regulación de homeostasis de glucosa (Mihaylova MM, et al., Cell (2011) 145, 607-21). En un modelo de ratón para hiperglicemia

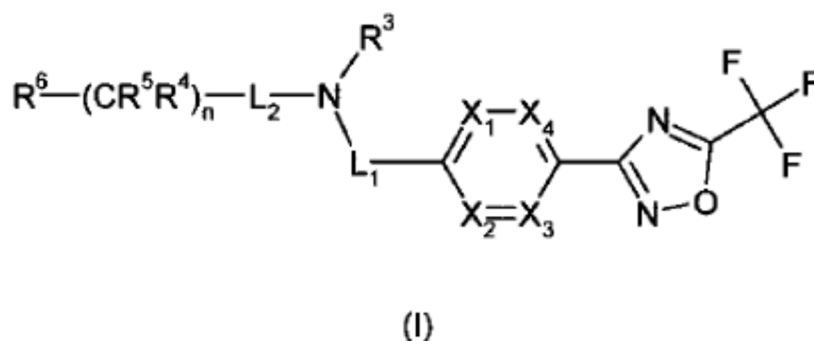
(ratón ob/ob), se ha demostrado que la reducción de las HDACs Clase IIa utilizando shARNs contra HDAC4, 5 y 7, reduce la glucosa en sangre y aumenta el almacenamiento de glucógeno. Adicionalmente, la reducción de las HDACs Clase IIa en un modelo de ratón para diabetes tipo 2 (ratón con una dieta alta en grasa), mejora significativamente la hiperglicemia.

- 5 Por lo tanto, el uso de un agente farmacológico para reducir la actividad de HDAC4, también puede proporcionar una intervención terapéutica útil para el tratamiento de diabetes/síndrome metabólico.

La presente invención se relaciona con novedosos derivados de trifluoro-metil-oxadiazol que tienen una actividad inhibidora de HDAC4 selectiva, y a su uso médico, particularmente en el tratamiento de enfermedad de Huntington, atrofia muscular y diabetes/síndrome metabólico.

10 Resumen de la invención

En un primer aspecto de la invención, por lo tanto se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que

- 15 X_1 representa N o CR^1 ;

X_2 representa N o CR^2 ;

X_3 representa N o CH;

X_4 representa N o CH;

Y en el que por lo menos uno de X_1 , X_2 , X_3 y X_4 es N y no más de dos de X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son N;

- 20 R^1 y R^2 independientemente representan hidrógeno, cloro o alquilo C_{1-3} ;

L_1 y L_2 independientemente representan un enlace o $-C(=O)-$;

R^3 representa hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

n representa 0, 1, 2 o 3;

R^4 y R^5 independientemente en cada ocurrencia representan hidrógeno, fluoro o alquilo C_{1-3} ;

- 25 R^6 representa hidrógeno, hidroxilo, fluoro, $-NR^7R^8$, fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos individualmente seleccionados de N, O y S y en el que dicho fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de R^9 ;

R^7 y R^8 independientemente representan hidrógeno, alquilo C_{1-4} o bencilo en el que el anillo benceno se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de R^9 ; y

- 30 R^9 representa ciano, amino, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , halógeno alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} carbonilo,

aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C₁₋₄, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo C₁₋₄ o alcoxicarbonilamino C₁₋₄.

Definiciones

5 Como se utiliza aquí, el término "alquilo C₁₋₄" se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que consiste solamente de átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, y el cual se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. El término "alquilo C₁₋₃" se debe interpretar de acuerdo con lo anterior. Ejemplos de alquilo C₁₋₄ incluyen, pero no se limitan a, metilo, (R)-metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo y 1,1-dimetil-etilo (t-butilo).

10 Como se utiliza aquí, el término "alqueno de C₂₋₄" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste solamente de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene por lo menos un doble enlace, que tiene de dos a cuatro átomos de carbono, y el cual se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Ejemplos de alqueno de C₂₋₄ incluyen, pero no se limitan a, etenilo, prop-1-enilo y but-1-enilo.

15 Como se utiliza aquí, el término "alquino C₂₋₄" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste solamente de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene por lo menos un enlace triple, que tiene de dos a cuatro átomos de carbono, y el cual se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Ejemplos de alquino C₂₋₄ incluyen, pero no se limitan a, etinilo, prop-1-ino y but-1-ino.

Como se utiliza aquí, el término "alcoxi C₁₋₄" se refiere a un radical de la fórmula -O-R_a donde R_a es un radical alquilo C₁₋₄ como se definió en general anteriormente. Ejemplos de alcoxi C₁₋₄ incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y isobutoxi.

20 Como se utiliza aquí, el término "alquilcarbonilo C₁₋₄" se refiere a un radical de la fórmula -C(=O)-R_a donde R_a es un radical alquilo C₁₋₄ como se definió anteriormente.

Como se utiliza aquí, el término "alcoxicarbonilo C₁₋₄" se refiere a un radical de la fórmula -C(=O)-O-R_a donde R_a es un radical alquilo C₁₋₄ como se definió anteriormente.

25 Como se utiliza aquí, el término "alcoxicarbonilamino C₁₋₄" se refiere a un radical de la fórmula -NH-C(=O)-O-R_a donde R_a es un radical alquilo C₁₋₄ como se definió anteriormente.

Como se utiliza aquí, el término "hidroxialquilo C₁₋₄" se refiere a un radical alquilo C₁₋₄ como se definió anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno del radical alquilo C₁₋₄ se reemplaza por OH. Ejemplos de hidroxialquilo C₁₋₄ incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo y 3-hidroxipropilo y 4-hidroxibutilo.

30 Como se utiliza aquí, el término "alquilamino C₁₋₄" se refiere a un radical de la fórmula -NH-R_a donde R_a es un radical alquilo C₁₋₄ como se definió anteriormente.

Como se utiliza aquí, el término "dialquilamino C₁₋₄" se refiere a un radical de la fórmula -N(R_a)-R_a donde cada R_a es un radical alquilo C₁₋₄, que puede ser el mismo o diferente, como se definió anteriormente.

Como se utiliza aquí, el término "aminocarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula -C(=O)-NH₂.

35 Como se utiliza aquí, el término "aminocarbonilalquilo C₁₋₄" se refiere a un radical de la fórmula -R_a-C(=O)-NH₂ donde R_a es un radical alquilo C₁₋₄ como se definió anteriormente.

Como se utiliza aquí, el término "alquilaminocarbonilo C₁₋₄" se refiere a un radical de la fórmula -C(=O)-NH-R_a donde R_a es un radical alquilo C₁₋₄ como se definió anteriormente.

Como se utiliza aquí, el término "dialquilaminocarbonilo C₁₋₄" se refiere a un radical de la fórmula -C(=O)-N(R_a)-R_a donde cada R_a es un radical alquilo C₁₋₄, que puede ser el mismo o diferente, como se definió anteriormente.

40 "Halógeno" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

Como se utiliza aquí, el término "halógeno alquilo C₁₋₄" se refiere a un radical alquilo C₁₋₄, como se definió anteriormente, sustituido por uno o más radicales halo, como se definió anteriormente. Ejemplos de halógeno alquilo C₁₋₄ incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1-bromometil-2-bromoetilo.

- 5 Como se utiliza aquí, el término "heteroarilo" se refiere a un radical de anillo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos individualmente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El radical heteroarilo se puede unir a través de un átomo o heteroátomo de carbono. Ejemplos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo o piridilo.
- 10 Como se utiliza aquí, el término "un", "uno", "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones), se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario aquí o que sea claramente contradicho por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o del lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionado aquí, solo pretende iluminar mejor la invención y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada de otra manera.
- 15 El término "compuestos de la presente invención" (a menos que se identifiquen específicamente lo contrario) se refiere a compuestos de la fórmula (I) o (Ia), a los compuestos de los Ejemplos, a sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, y/o a hidratos o solvatos de estos compuestos, así como a todos los estereoisómeros (que incluyen diaestereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos isotópicamente marcados (que incluyen deuterio). El término "agentes de la invención" pretende tener el mismo significado que "compuestos de la presente invención".
- Como se utiliza aquí, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o a una disminución significativa en la actividad de valor inicial base de una actividad o proceso biológico.
- 20 Como se utiliza aquí, el término "síndrome metabólico" es un término clínico reconocido utilizado para describir una afección que comprende combinaciones de diabetes tipo II, tolerancia deteriorada a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, obesidad, aumento de circunferencia abdominal, hipertrigliceridemia, HDL baja, hiperuricemia, hipercoagulabilidad y/o microalbuminemia. La American Heart Asociación ha publicado directrices para el diagnóstico de síndrome metabólico, Grundy, S., et. al., (2006) *Cardiol. Rev.* Vol. 13, No. 6, pp. 322-327.
- 25 Como se utiliza aquí, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares, y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por aquellos expertos en la técnica (véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18a Edición, Mack Printing Company, 1990, pp 1289-1 329). Excepto hasta donde cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.
- 30 Como se utiliza aquí, el término "prevención" de cualquier enfermedad o trastorno particular, se refiere a la administración de un compuesto de la invención a un sujeto antes de que sean evidentes cualesquier síntomas de esa enfermedad o trastorno.
- 35 Como se utiliza aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal. Normalmente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, primates (por ejemplo, a humanos, masculinos o femeninos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En todavía otras realizaciones, el sujeto es un humano.
- 40 Como se utiliza aquí, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si este sujeto se beneficia biológicamente, médicamente o en su calidad de vida a partir de dicho tratamiento.
- 45 El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o que mitigará síntomas, aliviará afecciones, hará más lento o retardará el progreso de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para: (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mitigar por lo menos parcialmente una afección, o un trastorno, o una enfermedad (i) mediada por HDAC4 o (ii) asociada con la actividad de HDAC4, o (iii) caracterizada por una actividad (normal o anormal) de HDAC4; o (2) reducir o inhibir la actividad de HDAC4. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para reducir o inhibir por lo menos parcialmente la actividad de HDAC4. El significado del término "una cantidad terapéuticamente efectiva" como se ilustra en las realizaciones anteriores para HDAC4, también se aplica mediante el mismo significado a cualesquier otras
- 50

proteínas/péptidos/enzimas relevantes, tales como uno de los otros miembros de la familia de enzima desacetilasa histona.

5 Como se utiliza aquí, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una realización, a mitigar la enfermedad o trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de por lo menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar por lo menos un parámetro físico, que incluye aquellos que no puedan ser discernibles por el paciente. En todavía otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambas.

10 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos que pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por la inhibición de HDAC4.

Realización 1: un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente.

15 Realización 2: un compuesto de acuerdo con Realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X_1 representa N; X_2 representa CR^2 ; X_3 representa N; y X_4 representa CH.

Realización 3: un compuesto de acuerdo con Realización 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 representa hidrógeno,

20 Realización 4: un compuesto de acuerdo con Realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X_1 representa N; X_2 representa N; X_3 representa CH; y X_4 representa CH.

Realización 5: un compuesto de acuerdo con Realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X_1 representa CR^1 ; X_2 representa CR^2 ; X_3 representa N; y X_4 representa CH.

Realización 6: un compuesto de acuerdo con Realización 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 y R^2 ambos representan hidrógeno.

25 Realización 7: un compuesto de acuerdo con Realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X_1 representa N; X_2 representa CR^2 ; X_3 representa CH; y X_4 representa CH.

Realización 8: un compuesto de acuerdo con Realización 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 representa hidrógeno o cloro.

30 Realización 9: un compuesto de acuerdo con Realización 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 representa cloro.

Realización 10: un compuesto de acuerdo con Realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X_1 representa CR^1 ; X_2 representa CR^2 ; X_3 representa N; y X_4 representa N.

Realización 11: un compuesto de acuerdo con Realización 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 y R^2 ambos representan hidrógeno.

35 Realización 12: un compuesto de acuerdo con Realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X_1 representa CR^1 ; X_2 representa N; X_3 representa N; y X_4 representa CH.

Realización 13: un compuesto de acuerdo con Realización 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 representa hidrógeno.

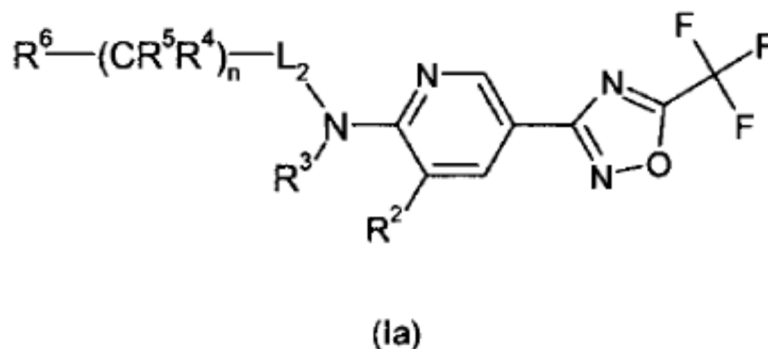
40 Realización 14: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L_1 representa un enlace.

Realización 15: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L_1 representa $-C(=O)-$.

Realización 16: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 representa hidrógeno.

ES 2 606 630 T3

- Realización 17: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 representa metilo.
- Realización 18: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L_2 representa un enlace.
- 5 Realización 19: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L_2 representa $-C(=O)-$.
- Realización 20: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n representa 1.
- 10 Realización 21: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n representa 2.
- Realización 22: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 y R^5 independientemente en cada ocurrencia representan hidrógeno o alquilo C_{1-3} .
- 15 Realización 23: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n representa 0.
- Realización 24: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^6 representa $-NR^7R^8$.
- 20 Realización 25: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^6 representa fenilo o un heteroarilo de 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos individualmente seleccionados de N, O y S y en el que dicho fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de R^9 .
- 25 Realización 26: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^6 representa fenilo, piridina-2-ilo, piridina-3-il o piridina-4-ilo y en el que dicho fenilo o piridina se sustituye opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de R^9 .
- Realización 27: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^6 representa fenilo, piridina-2-ilo, piridina-3-il o piridina-4-ilo y en el que dicho fenilo o piridina se sustituye opcionalmente por un único sustituyente seleccionado de R^9 .
- 30 Realización 28: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^7 y R^8 independientemente representan hidrógeno, metilo, etil o bencilo.
- Realización 29: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^9 representa ciano, amino, halógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-3} .
- 35 Realización 30: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^9 representa ciano, amino o metilo.
- Realización 31: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^6 representa hidrógeno, hidroxilo o fluoro.
- Realización 32: un compuesto de acuerdo con Realización 1 de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que

R² representa hidrógeno, cloro o alquilo C₁₋₃;

R³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

5 L₂ representa un enlace o -C(=O)-;

n representa 0, 1, 2 o 3;

R⁴ y R⁵ independientemente en cada ocurrencia representan hidrógeno, fluoro o alquilo C₁₋₃;

10 R⁶ representa hidrógeno, hidroxilo, fluoro, -NR⁷R⁸, fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos individualmente seleccionados de N, O y S y en el que dicho fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de R⁹;

R⁷ y R⁸ independientemente representan hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o bencilo en el que el anillo benceno se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de R²; y

15 R⁹ representa ciano, amino, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, halógeno alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄carbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C₁₋₄, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo C₁₋₄ o alcóxicarbonilamino C₁₋₄.

Realización 33: un compuesto de acuerdo con Realización 1 de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que

20 R² representa hidrógeno o cloro;

R³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

L₂ representa un enlace;

n representa 0, 1, 2 o 3;

R⁴ y R⁵ independientemente en cada ocurrencia representan hidrógeno, fluoro o alquilo C₁₋₃;

25 R⁶ representa fenilo o un heteroarilo de 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos individualmente seleccionados de N, O y S y en el que dicho fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de R⁹; y

30 R⁹ representa ciano, amino, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, halógeno alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄carbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C₁₋₄, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo C₁₋₄ o alcóxicarbonilamino C₁₋₄.

ES 2 606 630 T3

Realización 34: un compuesto de acuerdo con Realización 1 de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que

R² representa hidrógeno o cloro;

5 R³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

L₂ representa un enlace;

n representa 1 o 2;

R⁴ y R⁵ independientemente en cada ocurrencia representan hidrógeno, fluoro o alquilo C₁₋₃;

10 R⁶ representa fenilo, piridina-2-ilo, piridina-3-il o piridina-4-ilo y en el que dicho fenilo o piridina se sustituye opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de R⁹; y

R⁹ representa ciano, amino, halógeno, hidroxilo o alquilo C₁₋₃.

Realización 35: un compuesto de acuerdo con Realización 1, que se selecciona de:

N-(5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirazin-2-il)acetamida;

4-Ciano-N-(5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirazin-2-il)benzamida;

15 N-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;

N-bencilo-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;

N-((2-cloropiridin-4-il)metil)-N-metil-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;

N-(piridin-4-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-feniletíl)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;

20 N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-(piridin-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;

N-(piridin-3-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;

N-((6-metilpiridin-2-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-feniletíl)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;

25 N-(1-fenilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;

N-metil-N-(2-(piridin-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-(piridin-4-il)propil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-(2-metilpiridin-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;

N-metil-N-((2-metilpiridin-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;

30 N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;

N-(1-hidroxiopropan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;

N-(1-(bencilo(metil)amino)propan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;

ES 2 606 630 T3

- N-(1-(dietilamino)-3-metilbutan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;
- N-(1-(dietilamino)propan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;
- N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolinamida;
- 3-cloro-N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolinamida;
- 5 N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidina-5-carboxamida;
- N-bencilo-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-amina;
- N-bencilo-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- N-(1-feniletíl)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- N-(piridin-3-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- 10 N-(piridin-4-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- N-bencilo-3-cloro-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- 3-cloro-N-(1-feniletíl)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- 3-cloro-N-(piridin-4-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- 15 3-cloro-N-(1-(piridin-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- 3-cloro-N-(piridin-3-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- 3-Cloro-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- 3-cloro-N-(piridin-2-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- N-bencilo-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridazin-3-amina;
- 20 N-(1-Feniletíl)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-5-amina;
- N-(Piridin-4-ilmetil)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-5-amina;
- N-(Piridin-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- N-(1-(Piridin-4-il)etil)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridazin-3-amina;
- N-(1-(bencilo(metil)amino)propan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;
- 25 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Realización 36: un compuesto de acuerdo con Realización 1, que se selecciona de:
- N-(5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirazin-2-il)acetamida;
- 4-Ciano-N-(5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirazin-2-il)benzamida;
- N-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- 30 N-bencilo-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- N-((2-cloropiridin-4-il)metil)-N-metil-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;

ES 2 606 630 T3

- N-(piridin-4-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- N-(1-feniletel)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- N-(1-(piridin-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- 5 N-(piridin-3-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- N-((6-metilpiridin-2-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- (R)-N-(1-feniletel)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- (R)-N-(1-fenilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- N-metil-N-(2-(piridin-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- 10 N-(1-(piridin-4-il)propil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- N-(1-(2-metilpiridin-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- N-metil-N-((2-metilpiridin-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- (R)-N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;
- N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;
- 15 (S)-N-(1-idroxiopropan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;
- (R)-N-(1-(bencilo(metil)amino)propan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;
- (R)-N-(1-(dietilamino)-3-metilbutan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;
- (R)-N-(1-(dietilamino)propan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;
- (R)-N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolinamida;
- 20 (R)-3-cloro-N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolinamida;
- (R)-N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidina-5-carboxamida;
- N-bencilo-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-amina;
- N-bencilo-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- N-(1-feniletel)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- 25 N-(piridin-3-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- N-(piridin-4-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- N-bencilo-3-cloro-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- (R)-3-cloro-N-(1-fenileti)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- 30 3-cloro-N-(piridin-4-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- 3-cloro-N-(1-(piridin-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;

3-cloro-N-(piridin-3-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;

3-Cloro-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;

3-cloro-N-(piridin-2-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;

N-bencilo-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridazin-3-amina;

5 (R)-N-(1-Feniletíl)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-5-amina;

(S)-N-(1-Feniletíl)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-5-amina;

N-(Piridin-4-ilmetil)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-5-amina;

(R)-N-(Piridin-4-il)etil)-5-(5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;

(R)-N-(1-(Piridin-4-il)etil)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridazin-3-amina;

10 (R)-N-(1-(bencilo(metil)amino)propan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Tomando en cuenta uno o más de un átomo de carbono asimétrico, el cual puede estar presente en un compuesto de la fórmula (I), un compuesto correspondiente de la fórmula (I) puede existir en una forma ópticamente activa pura o en la forma de una mezcla de isómeros ópticos, por ejemplo, en la forma de una mezcla racémica. Todos los isómeros ópticos puros y todas sus mezclas, que incluyen las mezclas racémicas, son parte de la presente invención.

15 Como se utiliza aquí, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza aquí, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas, las cuales pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluyen los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no poderse superponer en su socio de imagen de espejo, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que se pueden superponer en su socio de imagen de espejo. Por lo tanto, la invención incluye los enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden superponer una en la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. Los "diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen por lo menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, pueden ser designados con (+) o (-), dependiendo de la dirección (dextrogira o levogira) en que giren la luz polarizada plana en la longitud de onda de la línea D de sodio. Ciertos compuestos descritos aquí contienen uno o más centros o ejes asimétricos, y por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de la estereoquímica absoluta, como (R) o (S).

35 Dependiendo de la elección de los materiales de partida y de los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como los isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diaestereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, que incluye las mezclas racémicas, las mezclas diaestereoméricas, y las formas ópticamente puras. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. Cuando un compuesto que comprende uno o más centros quirales se dibuja aquí con la estereoquímica indicada en la estructura dibujada, entonces se pretende el isómero óptico individual. Cuando un compuesto que comprende uno o más centros quirales se dibuja aquí sin la estereoquímica indicada en la estructura dibujada, entonces no se pretende un isómero óptico específico y la estructura química dibujada puede representar cualquier isómero óptico o una mezcla de isómeros que tienen esa estructura, por ejemplo, una mezcla racémica o diaestereomérica.

En una realización, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado, en que el compuesto tiene un estereocentro, y el estereoisómero está en la configuración R.

En una realización, se proporciona un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero aislado, en el que el compuesto tiene un estereocentro, y el estereoisómero está en la configuración S.

En una realización, se proporciona un compuesto de los Ejemplos, en el que el compuesto tiene un estereocentro, como una mezcla racémica.

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

Cualesquier mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diaestereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

- 15 Cualquiera racematos resultantes de los productos finales o intermedios se pueden resolver en las antípodas ópticas mediante los métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activa, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una unidad estructural básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, el ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC), utilizando un adsorbente quiral.

- 20 Como se utilizan aquí, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular las "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que normalmente no son biológicamente o de otra manera indeseables. Los compuestos de la presente invención pueden ser capaces de formar sales de ácido en virtud de la presencia de grupos amino o grupos similares a los mismos.

- 25 En una realización, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) como se define aquí, en forma libre. En otra realización, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) como se define aquí, en forma de sal. En otra realización, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) como se define aquí, en forma de sal de adición de ácido. En una realización adicional, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) como se define aquí, en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En todavía una realización adicional, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) como se define aquí, en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. En todavía una realización adicional, la invención se relaciona con uno cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma libre. En todavía una realización adicional, la invención se relaciona con uno cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal. En todavía una realización adicional, la invención se relaciona con uno cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal de adición de ácido. En todavía una realización adicional, la invención se relaciona con uno cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En aún otra realización, la invención se relaciona con uno cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

- 30 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, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hippurato, 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.

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

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

sulfosalicílico y similares. Las sales de adición de bases aceptables farmacéuticas se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de la unidad estructural ácida, mediante los métodos químicos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar al hacer reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Dichas reacciones normalmente se llevan a cabo 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 practicable. Las listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20a Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

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

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I) mediante los procedimientos de formación de cocristales conocidos. Dichos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, cosublimación, cofusión, o contacto en solución de los compuestos de la fórmula (I) con el formador de cocristales bajo condiciones de cristalización, y el aislamiento de los cocristales formados de esta manera. Los formadores de cocristales adecuados incluyen aquellos descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona cocristales, que comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Los compuestos de la presente invención, que incluyen las sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar, inherentemente o mediante diseño, polimorfos.

Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados, como se definen aquí, por ejemplo, aquellos en los que los isótopos radioactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que los isótopos no radioactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Dichos compuestos isotópicamente marcados son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), que incluyen ensayos de distribución del fármaco o de sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, un ^{18}F o compuesto marcado puede ser en particular deseable para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) se pueden preparar en general mediante las técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y en Preparaciones acompañantes, utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H O D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media in vivo, o requerimientos de dosificación reducida, o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza aquí, 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 denota como deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de por lo menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), por lo menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), por lo menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), por lo menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), por lo menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), por lo menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), por lo menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), por lo menos 6466.7 (97% de

incorporación de deuterio), por lo menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o por lo menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

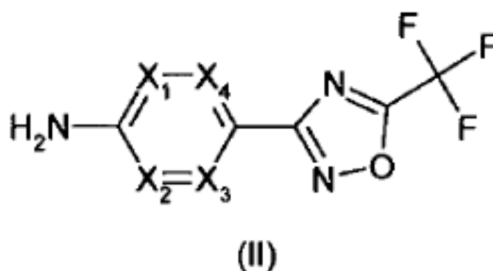
Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización se puede sustituir isotópicamente, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

- 5 Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante las rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a aquellos bien conocidos en el campo de la química, particularmente a la luz de la descripción contenida aquí. Los materiales de partida están generalmente disponibles en las fuentes comerciales, tales como Sigma-Aldrich, o se preparan fácilmente empleando métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica (por ejemplo, se preparan mediante los métodos descritos en general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, 10 Volúmenes 1-1 9, Wiley, Nueva York (Ediciones 1967-1 999), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer- Verlag, Berlin, que incluyen los suplementos (también disponibles a través de la base de datos en línea Beilstein)).

15 Para propósitos ilustrativos, los esquemas de reacción ilustrados adelante proporcionan las rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención así como los intermediarios clave. Para conocer una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos adelante. Aquellos expertos en la técnica apreciarán que se pueden utilizar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos. Aunque en los esquemas se ilustran materiales de partida y reactivos específicos y se discuten adelante, se pueden sustituir fácilmente con otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de 20 reacción. Adicionalmente, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos adelante se pueden modificar adicionalmente a la luz de esta divulgación utilizando la química convencional bien conocida por aquellos expertos en la técnica.

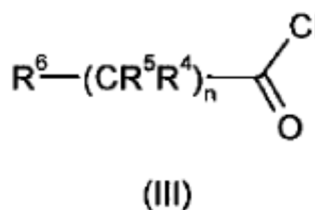
En un aspecto adicional, la invención se relaciona con un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que comprende

- (a) cuando L₁ es un enlace L₂, -C(=O)- y R³ es hidrógeno, la reacción de un compuesto de la fórmula (II)



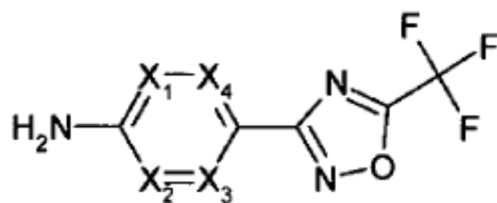
25

en la que X₁, X₂, X₃, y X₄ son como se define para la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III),



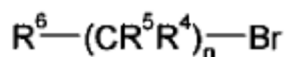
en la que n, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se define para la fórmula (I);

- (b) cuando L₁ es un enlace, L₂ es un enlace y R³ es hidrógeno, la reacción de un compuesto de la fórmula (II)



(II)

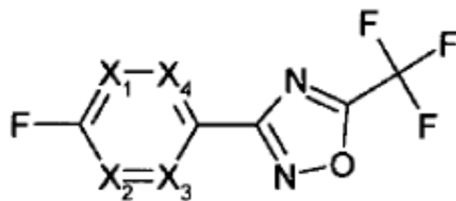
en la que X_1 , X_2 , X_3 , y X_4 son como se define para la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III),



(IV)

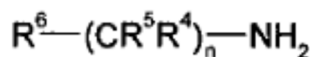
en la que n , R^4 , R^5 y R^6 son como se define para la fórmula (I);

- 5 (c) cuando L_1 es un enlace, L_2 es un enlace y R^3 es hidrógeno, la reacción de un compuesto de la fórmula (V)



(V)

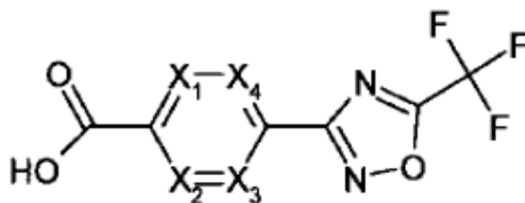
en la que X_1 , X_2 , X_3 , y X_4 son como se define para la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (VI),



(VI)

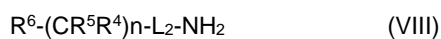
en la que n , R^4 , R^5 y R^6 son como se define para la fórmula (I);

- 10 (d) cuando L_1 es $-C(=O)-$ y R^3 es hidrógeno, la reacción de un compuesto de la fórmula (VII)



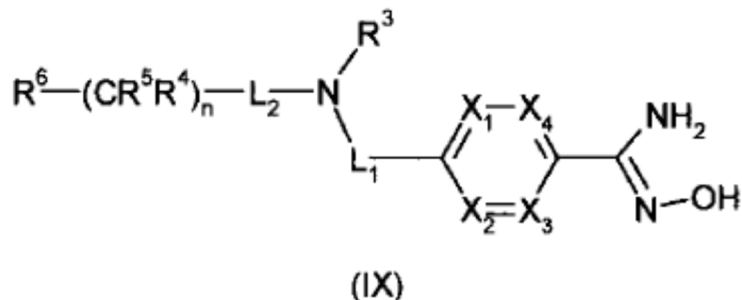
(VII)

en la que X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son como se define para la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (VIII)



en la que L_2 , n , R^4 , R^5 y R^6 son como se define para la fórmula (I); o

(e) la reacción de un compuesto de la fórmula (IX)



en la que X₁, X₂, X₃, X₄, L₁, L₂, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se define para la fórmula (I), con anhídrido de ácido trifluoroacético; y después de esto

- 5 i) la reducción, oxidación u otra funcionalización opcional del compuesto resultante,
- ii) la división de cualquier grupo protector presente,
- iii) la recuperación del compuesto así obtenido de la fórmula (I) en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, y
- 10 iv) la separación opcional de las mezclas de isómeros ópticamente activos en sus formas isoméricas ópticamente activas individuales.

Las reacciones anteriores se pueden efectuar de acuerdo con métodos convencionales. Por ejemplo, la reacción descrita en la etapa (a) se puede llevar a cabo en la presencia de un solvente adecuado, por ejemplo piridina, y a una temperatura adecuada, por ejemplo 10 a 50°C, de forma más adecuada 18 a 30°C.

- 15 La reacción descrita en la etapa (b) se puede llevar a cabo en la presencia de un solvente adecuado, por ejemplo DMF, opcionalmente en la presencia de una base adecuada, por ejemplo carbonato de cesio, y a una temperatura adecuada, por ejemplo 50 a 150°C, de forma más adecuada 100 a 150°C.

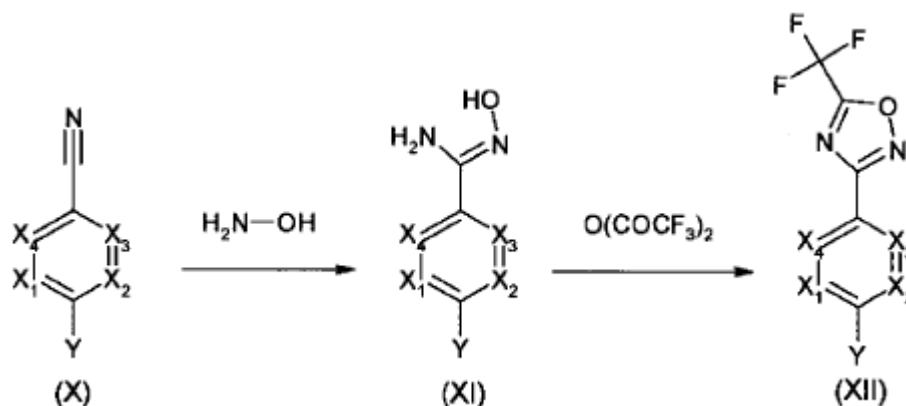
La reacción descrita en la etapa (c) se puede llevar a cabo en la presencia de un solvente adecuado, por ejemplo n-butanol, opcionalmente en la presencia de una base adecuada, por ejemplo DIPEA, y a una temperatura adecuada, por ejemplo 50 a 150°C, de forma más adecuada 80 a 120°C.

- 20 La reacción descrita en la etapa (d) se puede llevar a cabo utilizando un reactivo de acoplamiento adecuado, por ejemplo HATU hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, un solvente adecuado, por ejemplo DMF, una base adecuada, por ejemplo DIPEA, y a una temperatura adecuada, por ejemplo 10 a 50°C, de forma más adecuada 18 a 30°C.

- 25 La reacción descrita en la etapa (e) se puede llevar a cabo en la presencia de un solvente adecuado, por ejemplo THF, y a una temperatura adecuada, por ejemplo 0 a 25°C, de forma más adecuada 2 a 10°C.

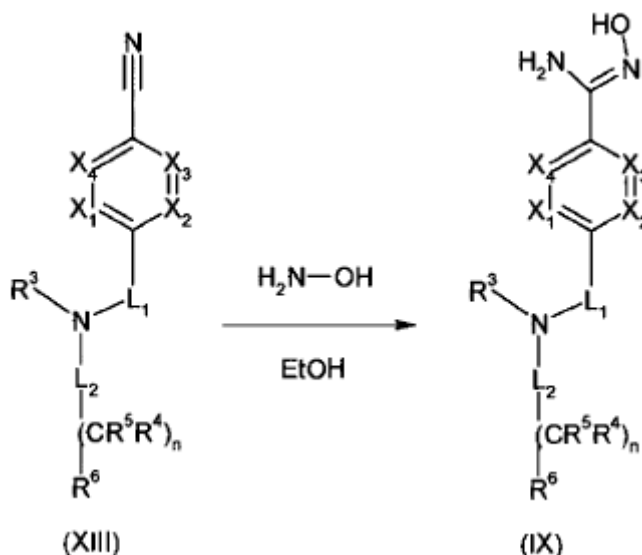
Los compuestos de la fórmula (XII) en la que X₁, X₂, X₃, y X₄ son como se define para la fórmula (I) y Y representa amino, fluoro o carboxi se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1 adelante a partir de los compuestos de la fórmula (X) que se describen en la literatura, están disponibles comercialmente o se pueden elaborar utilizando métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica.

Esquema 1: procedimiento general para la síntesis de los compuestos de la fórmula (XII):



Los compuestos de la fórmula (IX) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 2 adelante a partir de los compuestos de la fórmula (XIII) que se describen en la literatura, están disponibles comercialmente o se pueden elaborar utilizando métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica y como se describe aquí.

Esquema 2: procedimiento general para la síntesis de los compuestos de la fórmula (IX):



Los compuestos de las fórmulas (III), (IV), (VI), (VIII), (X) y (XIII) son conocidos o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales que parten de compuestos conocidos, se pueden preparar a partir de compuestos conocidos como los descritos en los Ejemplos o se pueden preparar utilizando procedimientos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos.

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

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

reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo, mediante solvolisis, reducción, fotolisis, o alternativamente, bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante división enzimática).

5 Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen por lo menos un grupo formador de sal, se pueden preparar de una manera conocida por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención, se obtienen de la manera acostumbrada, por ejemplo, mediante tratamiento de los compuestos con un ácido o con un reactivo de intercambio de aniones adecuado.

Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con los métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, y como se describe en los Ejemplos. Las sales de adición de ácido se pueden convertir, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente básico adecuado.

10 Para aquellos compuestos que contienen un átomo de carbono asimétrico, los compuestos existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales, o como mezclas de las mismas, por ejemplo, como mezclas racémicas o diaestereoméricas. Las mezclas diaestereoméricas se pueden separar en sus diaestereoisómeros individuales con base en sus diferencias físico-químicas mediante métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, tales como mediante cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros se pueden separar mediante la conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diaestereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), la separación de los diaestereoisómeros, y la conversión (por ejemplo, hidrólisis) de los diaestereoisómeros individuales hasta enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna quiral de HPLC comercialmente disponible.

20 La invención incluye adicionalmente cualquier variante de los presentes procesos, en los que los componentes de la reacción se utilizan en la forma de sus sales o material ópticamente puro. Los compuestos de la invención e intermedios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos conocidos generalmente por aquellos expertos en la técnica.

25 Los compuestos de la fórmula (I), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, mencionados aquí adelante con frecuencia como los "agentes de la invención", exhiben valiosas propiedades farmacológicas, cuando se prueban in vitro, y, por lo tanto, pueden ser útiles en medicamentos, en terapia o para utilizarse como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos de herramienta.

Ensayos Biológicos

30 Los agentes de la invención son inhibidores de HDAC4. Las propiedades inhibitorias de un compuesto de la invención hacia HDAC4 contra HDAC1 y HDAC6 se pueden evaluar en los ensayos descritos a continuación.

Prueba 1: Descripción del Ensayo de HDAC4

35 La HDAC4 humana recombinante se expresó en la forma de longitud completa (aa 2-1084) en células de insecto Sf9 (obtenidas en ATCC), utilizando baculovirus generados con el sistema Bac-to-Bac (Invitrogen). Los compuestos de prueba se diluyeron en serie para alcanzar concentraciones de prueba finales de 0.000128 μM a 10 μM . La HDAC4 y los compuestos de prueba se incubaron en regulador Tris 25 mM, pH 8.0, que contenía NaCl 137 mM, KCl 2.7 mM, MgCl_2 1 mM, albúmina de suero bovino al 0.05% (peso/volumen), y Triton-X-100 al 0.005% (volumen/volumen) durante 2 horas a temperatura ambiente en la presencia de 5 μM de acetil-Gly-Ala-Lys(ϵ -trifluoro-acetil)-AMC (AMC = 7-amino-4-metil-cumarina), en un volumen final de 9 μl . Se incluyeron pozos de control solo con HDAC4 (control positivo) y sin HDAC4 (control negativo) sobre la microplaca. Se agregó tripsina bovina (4.5 μl de una solución 300 nM), y la placa se incubó durante 15 minutos adicionales a temperatura ambiente. La placa se colocó en un lector de microplacas de fluorescencia, y se leyó a una longitud de onda de excitación de 360 nm y una longitud de onda de emisión de 450 nm con una trayectoria de banda de 10 nm. Los valores de fluorescencia para todos los pozos que contenían HDAC4 (control positivo y pozos con el compuesto de prueba) se corrigieron al sustraer valores de fluorescencia del control negativo, y los valores IC_{50} se calcularon al ajustar las curvas de respuesta a la dosis a una función logística de 4 parámetros.

Prueba 2: Descripción del Ensayo de HDAC1

50 Se empleó un procedimiento de ensayo similar como se describió en la Prueba 1 para HDAC1. La HDAC1 humana recombinante de longitud completa expresada en un sistema de expresión de baculovirus se adquirió de BPS BioSciences (San Diego, CA, EUA). El sustrato utilizado en el ensayo de HDAC1 fue 5 μM de acetil-Gly-Ala-Lys(acetil)-AMC.

Prueba 3: Descripción del Ensayo de HDAC6

ES 2 606 630 T3

Se utilizó un procedimiento de ensayo similar como se describió en la Prueba 1 para HDAC6. La HDAC6 humana recombinante de longitud completa expresada en un sistema de expresión de baculovirus se adquirió de BPS BioSciences (San Diego, CA, EUA). El sustrato utilizado en el ensayo de HDAC1 fue 5 μM de acetyl-Gly-Ala-Lys(acetyl)-AMC.

- 5 Los compuestos de los Ejemplos mostraron los valores IC_{50} presentados en la siguiente Tabla 1, cuando se probaron en los ensayos de HDAC.

Tabla 1

Número de Ejemplo	HDAC1 $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$	HDAC4 $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$	HDAC6 $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$	Número de Ejemplo	HDAC1 $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$	HDAC4 $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$	HDAC6 $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$
1	>10	0.46	1.7	2	> 10	1.4	2.6
3	3.2	0.039	6.7	4	> 10	0.036	0.32
5	1.7	0.04	2.1	6	0.62	0.044	0.99
7	>10	0.12	> 0.4	8	3	0.025	0.25
9	4.1	0.022	0.56	10	6.6	0.14	1.1
11	0.51	0.24	0.55	12	3.5	0.049	0.34
13	1.7	0.022	0.14	14	7.6	0.11	> 10
15	2.6	0.02	0.21	16	1.6	0.044	0.35
17	2.2	0.034	3.5	18	> 10	0.25	> 10
19	1.7	0.35	> 10	20	> 10	4.3	> 10
21	> 10	0.018	> 10	22	> 10	0.16	> 10
23	> 10	0.028	> 10	24	> 10	0.99	> 10
25	> 10	3.6	> 10	26	> 10	0.42	> 10
27	9.6	2.8	> 10	28	> 10	0.073	3
29	6.2	0.027	0.64	30	6.1	0.079	1.8
31	4.5	0.041	1.6	32	2.4	0.063	0.77
33	> 10	0.093	> 10	34	6.3	0.047	4.5
35	1.1	0.011	1.8	36	0.86	0.0064	1.1
37	1.2	0.019	2	38	1.4	0.021	1.55
39	2.5	0.037	1.9	40	7.9	0.2	0.84
41	4	0.06	1.3	42	> 10	5	1.9
43	4.7	0.19	1.1	44	2.7	0.029	1.03
45	3.2	0.065	0.61	46	> 10	0.066	> 10

Observe que la N-(piridin-4-ilmetil)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidina-5-carboxamida y (R)-N-(1-feniletíl)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidina-5-carboxamida se probaron en una versión anterior del ensayo de HDAC4 (descrita adelante), y se encontró que tenían un valor IC₅₀ mayor de 30 µM.

Descripción de la versión anterior del ensayo de HDAC4

5 La HDAC4 humana recombinante se expresó en la forma de longitud completa (aa 2-1084) en células de insecto Sf9 (obtenidas en ATCC), utilizando baculovirus generados con el sistema Bac-to-Bac (Invitrogen). Los compuestos de prueba se diluyeron en serie para alcanzar concentraciones de prueba finales de 0.003 µM a 100 µM. La HDAC4 y los compuestos de prueba se incubaron en regulador Tris 25 mM, pH 8.0, que contenía NaCl 137 mM, KCl 2.7 mM, MgCl₂ 1 mM y albúmina de suero bovino al 0.05% (peso/volumen) durante 2 horas a temperatura ambiente, en la presencia de 10 µM de acetil-Gly-Ala-Lys(ε-trifluoroacetil)-AMC (AMC = 7-amino-4-metil-cumarina), en un volumen final de 200 µl. Se incluyeron los pozos de control con solo HDAC4 (control positivo) y sin HDAC4 (control negativo) sobre la microplaca. Se agregó tripsina bovina (10 µl de una solución de 0.4 mg/ml), y la placa se incubó durante 15 minutos adicionales a temperatura ambiente. La placa se colocó en un lector de microplacas de fluorescencia, y se leyó a una longitud de onda de excitación de 360 nm y una longitud de onda de emisión de 450 nm con un filtro de corte de 435 nm. Los valores de fluorescencia para todos los pozos que contenían HDAC4 (control positivo y pozos con el compuesto de prueba) se corrigieron al sustraer los valores de fluorescencia del control negativo, y los valores IC₅₀ se calcularon al ajustar las curvas de respuesta a la dosis a una función logística de 4 parámetros.

Debido a su capacidad para inhibir la actividad de HDAC4, los agentes de la invención pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de que surja una neurodegeneración a partir de isquemia cerebral; un proceso degenerativo agudo, traumático o crónico del sistema nervioso, tal como enfermedad de Parkinson, síndrome de Down, demencia, por ejemplo, demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy o una demencia fronto-temporal, un trastorno cognitivo, deterioro cognitivo, por ejemplo, deterioro cognitivo leve, deterioro de la memoria, neuropatía amiloide, neuropatía periférica, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Gerstmann-Straeussler-Scheinker, enfermedad de Niemann-Pick, por ejemplo, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, inflamación de cerebro, lesión de cerebro, médula espinal, o de nervios, por ejemplo, lesión cerebral traumática (TBI), trauma de nervios o trauma de cerebro, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral con amiloidosis, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple o síndrome de cromosoma X frágil; tembladera; angiopatía amiloide cerebral; encefalopatía, por ejemplo, encefalopatía espongiiforme transmisible; o apoplejía. Los agentes de la invención también pueden ser útiles para mejorar la cognición, por ejemplo, en un sujeto que sufre de una afección de demencia, tal como enfermedad de Alzheimer; o como ligandos, por ejemplo, radioligandos o ligandos de tomografía por emisión de positrones (PET).

Debido a su capacidad para inhibir la actividad de la HDAC4, los agentes de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento o en la prevención de síndrome metabólico (que incluyen, pero no se limitan a, dislipidemia, obesidad y resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia, e hipercoagulabilidad), Síndrome del cromosoma X, diabetes, resistencia a la insulina, disminución en la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes tipo II, diabetes tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos del peso corporal (que incluyen, pero no se limitan a, obesidad, sobrepeso, caquexia, bulimia y anorexia), pérdida de peso, trastornos de emaciación, índice de masa corporal y enfermedades relacionadas con leptina.

Debido a su capacidad para inhibir la actividad de la HDAC4, los agentes de la invención también pueden ser Útiles en el tratamiento o en la prevención de atrofia muscular, tal como aquella encontrada como un resultado de: los efectos catabólicos secundarios de glucocorticoides; síndrome de fatiga crónica; mialgia crónica; fractura ósea; síndrome de fatiga aguda; inmovilización debida a reposo en cama, como cuando un paciente se somete a cirugía electiva o a una estancia hospitalaria prolongada debido a una enfermedad; caquexia; estado catabólico crónico; trastornos de alimentación; efectos secundarios de quimioterapia; emaciación secundaria a fracturas; emaciación en relación con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad hepática crónica, SIDA, ingravidez, caquexia por cáncer, recuperación de quemadura y trauma, estado catabólico crónico tal como coma, trastornos de alimentación, tales como anorexia y quimioterapia; emaciación en relación con insuficiencia renal; emaciación como un resultado de falla hepática; bajos niveles de testosterona, o bajos niveles de IGF1, o bajos niveles de hormona de crecimiento. La terapia también puede ser útil en establecimientos de lipodistrofia; obesidad; sarcopenia - la cual se define como fragilidad relacionada con el envejecimiento o pérdida de músculo relacionada con el envejecimiento; fuerza y función muscular reducida. La terapia también puede ser útil en establecimiento de miositis que conduce a pérdida muscular, tal como Miositis de Cuerpos de Inclusión, o cualquiera de las miositis inflamatorias.

Para las indicaciones anteriormente mencionadas, la dosificación apropiada variará dependiendo, por ejemplo, del compuesto empleado como ingrediente farmacéutico activo, del anfitrión, del modo de administración, de la naturaleza y gravedad de la afección, enfermedad o trastorno, o del efecto deseado. Sin embargo, en general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales con una dosificación diaria de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 miligramos/kilogramo de peso corporal del animal. En los mamíferos superiores, por ejemplo en los humanos, una dosificación diaria indicada está en el rango de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2000, preferiblemente de aproximadamente 2 a

aproximadamente 200 miligramos de un agente de la invención, convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día, o en una forma de liberación sostenida.

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

10 En un aspecto adicional, la invención se relaciona con una composición farmacéutica, que comprende un agente de la invención como ingrediente farmacéutico activo en asociación con por lo menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente en asociación con otras sustancias auxiliares, tales como inhibidores de las enzimas de citocromo P450, agentes que previenen la degradación de ingredientes farmacéuticos activos mediante el citocromo P450, agentes que mejoran o potencian la farmacocinética de los ingredientes farmacéuticos activos, agentes que mejoran o potencian la biodisponibilidad de los ingredientes farmacéuticos activos, y así sucesivamente, por ejemplo, jugo de toronja, quetoconazol o, preferiblemente, ritonavir. Dicha composición se puede fabricar de una manera convencional, por ejemplo, al mezclar sus componentes. Las formas de dosificación unitaria contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1000, preferiblemente de aproximadamente 1 a 15 aproximadamente 500 mg de un agente de la invención.

20 Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en una forma sólida (que incluye sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (que incluye, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores convencionales, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores, etc.

Normalmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden al ingrediente activo junto con:

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- 25 b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también,
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea,
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
- 30 e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Los comprimidos pueden tener recubrimiento de película o recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

35 Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que se seleccionen a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Los comprimidos pueden contener al ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, o fosfato de sodio; agentes de granulación o desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Los comprimidos no se recubren, o bien se recubren mediante 40 técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde se mezcla el ingrediente activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde se mezcla el 50 ingrediente activo con agua o con un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

5 Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores. Adicionalmente, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 a 75%, o contienen de aproximadamente el 1 a 50% del ingrediente activo.

10 Dichas composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un portador adecuado. Los portadores adecuados para suministro transdérmico incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del anfitrión. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche, el cual comprende un elemento de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del anfitrión a una velocidad controlada y determinada previamente durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

15 Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles, o formulaciones pulverizables, por ejemplo para suministro por aerosol o similar. Dichos sistemas de suministro tópico serán apropiados en particular para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas, lociones, aerosoles de protección solar, y similares. Por lo tanto, son adecuados particularmente para uso en formulaciones tópicas, que incluye cosméticas, bien conocidas en la técnica. Pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de tonicidad, reguladores, y conservantes.

25 Como se utiliza aquí, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. De una manera conveniente, se pueden suministrar en la forma de un polvo seco (ya sea solos, como una mezcla, por ejemplo como una mezcla seca con lactosa, o bien como partículas componente mezclada, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado.

La presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras, las cuales comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

30 Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan una baja humedad, o condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con lo anterior, las composiciones anhidras se empaacan utilizando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua, de tal forma que se puedan incluir en equipos de formulación adecuados. Ejemplos de empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, frascos), paquetes de burbuja, y paquetes de tiras.

40 La invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estos agentes, los cuales son referidos aquí como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores de pH, o reguladores de sales, etc.

45 De acuerdo con lo anterior, en un aspecto adicional, la invención se relaciona con un agente de la invención para uso como un medicamento, por ejemplo para el tratamiento o prevención de neurodegeneración, atrofia muscular o síndrome metabólico. En una realización adicional, la invención se relaciona con un agente de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por actividad de HDAC4. En una realización, la invención se relaciona con un agente de la invención para uso en el tratamiento de enfermedad de Huntington, atrofia muscular o diabetes/síndrome metabólico. En otra realización, la invención se relaciona con un agente de la invención para uso en el tratamiento de atrofia muscular.

50 En un aspecto adicional, la invención se relaciona con el uso de un agente de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento, por ejemplo para el tratamiento o prevención de neurodegeneración, atrofia muscular o síndrome metabólico. En una realización adicional, la invención se relaciona con el uso de un agente de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por actividad de HDAC4. En una realización, la invención se relaciona con el uso de un agente de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedad de Huntington, atrofia muscular o diabetes/síndrome metabólico.

5 En un aspecto adicional, la invención se relaciona con el uso de un agente de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de neurodegeneración, atrofia muscular o síndrome metabólico. En una realización adicional, la invención se relaciona con el uso de un agente de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por actividad de HDAC4. En una realización, la invención se relaciona con el uso de un agente de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedad de Huntington, atrofia muscular o diabetes/síndrome metabólico.

10 En un aspecto adicional, la invención se relaciona con un método para el tratamiento o prevención de neurodegeneración, atrofia muscular o síndrome metabólico, en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento o prevención, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un agente de la invención. En una realización, la invención se relaciona con un método para modular la actividad de HDAC4 en un sujeto, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de la invención. En otra realización, la invención se relaciona con un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por actividad de HDAC4, en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento o prevención, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un agente de la invención. En aún otra realización, la invención se relaciona con un método para el tratamiento o prevención de enfermedad de Huntington, atrofia muscular o diabetes/síndrome metabólico, en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento o prevención, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un agente de la invención.

20 Un agente de la invención se puede administrar como el único ingrediente farmacéutico activo o como una combinación con por lo menos otro ingrediente farmacéutico activo efectivo, por ejemplo, en el tratamiento o en la prevención de neurodegeneración, atrofia muscular o síndrome metabólico. Dicha combinación farmacéutica puede estar en una forma de dosificación unitaria, cuya forma de dosificación unitaria comprende una cantidad predeterminada de cada uno de por lo menos dos componentes activos en asociación con por lo menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, la combinación farmacéutica puede estar en la forma de un paquete que comprende por lo menos dos componentes activos por separado, por ejemplo, un empaque o dispositivo dosificador adaptado para la administración concomitante o separada de por lo menos dos componentes activos, en donde estos componentes activos se disponen por separado. En un aspecto adicional, la invención se relaciona con dichas combinaciones farmacéuticas.

30 Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención, se relaciona con una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de la invención, y una segunda sustancia de fármaco, para administración simultánea o en secuencia.

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un agente de la invención, y por lo menos otro agente terapéutico, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado, o en secuencia, en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la actividad de HDAC4.

35 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un agente de la invención y otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

40 En una realización, la invención proporciona un equipo, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, por lo menos una de las cuales contiene un agente de la invención. En una realización, el equipo comprende elementos para contener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o un paquete de lámina dividido. Un ejemplo de este equipo es un paquete blíster, como se utiliza normalmente para el empaque de comprimidos, cápsulas y similares. El equipo de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes rangos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Para ayudar al cumplimiento, el equipo de la invención normalmente comprende instrucciones para administración.

50 En las terapias de combinación de la invención, el agente de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser fabricados y/o formulados por el mismo o por diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico, se pueden reunir en una terapia de combinación: (i) antes de liberar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un equipo que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de administración; (iii) en los pacientes por sí mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico. De acuerdo con lo anterior, la invención proporciona un agente de la invención, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la actividad de HDAC4, en la que el medicamento se prepara para administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la actividad de HDAC4, en la que el medicamento se administra con un agente de la invención.

- La invención también proporciona un agente de la invención, para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada la actividad de HDAC4, en la que el agente de la invención se prepara para administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la actividad de HDAC4, en la que el otro agente terapéutico se prepara para administración con un agente de la invención. La invención también proporciona un agente de la invención, para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la actividad de la HDAC4, en donde el agente de la invención se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la actividad de HDAC4, en la que el otro agente terapéutico se administra con un agente de la invención.
- 5
- 10 También se describe el uso de un agente de la invención, para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la actividad de HDAC4, en el que el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la actividad de la HDAC4, en el que el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con un agente de la invención.
- 15 En una realización, la invención se relaciona con un compuesto de la invención en combinación con otro agente terapéutico, en la que el otro agente terapéutico se selecciona de:
- (a) inhibidores de acetil-colinesterasa, tales como donepezil (Aricept™), rivastigmina (Exelon™) y galantamina (Razadyne™);
- (b) antagonistas de glutamato, tales como memantina (Namenda™);
- 20 (c) medicamentos antidepresivos para mal humor e irritabilidad, tales como citalopram (Celexa™), fluoxetina (Prozac™), paroxeina (Paxil™), sertralina (Zoloft™) y trazodona (Desyrel™);
- (d) ansiolíticos para ansiedad, inquietud, comportamiento verbalmente alterado y resistencia, tales como lorazepam (Ativan™) y oxazepam (Serax™);
- 25 (e) medicamentos antipsicóticos para alucinaciones, confusiones, agresión, agitación, hostilidad y falta de cooperatividad, tales como aripiprazole (Ability™), clozapina (Clozaril™), haloperidol (Haldol™), olanzapina (Zyprexa™), quetiapina (Seroquel™), risperidona (Risperdal™) y ziprasidona (Geodon™);
- (f) estabilizadores del estado de ánimo, tales como carbamazepina (Tegretol™) y divalproex (Depakote™);
- (g) agonistas nicotínicos alfa-7;
- (h) antagonistas de mGluR5;
- 30 (i) agonistas de H3; y
- (j) vacunas de terapia de amiloides.
- Por lo tanto, en otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende:
- i) un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- ii) por lo menos un compuesto seleccionado de:
- 35 (a) inhibidores de acetil-colinesterasa,
- (b) antagonistas de glutamato,
- (c) medicamentos antidepresivos,
- (d) ansiolíticos,
- (e) medicamentos antipsicóticos,
- 40 (f) estabilizadores del estado de ánimo,

(g) agonistas nicotínicos alfa - 7,

(h) antagonistas de mGluR5,

(i) agonistas de H3, y

ii) uno o más excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

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

10 a) agentes antidiabéticos, tales como insulina, derivados e imitadores de insulina; secretagogos de insulina, tales como las sulfonilureas, por ejemplo, Glipizida, gliburida, y Amarilo; ligandos del receptor de sulfonilurea insulino-trópicos tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; inhibidores de fosfatasa de proteína tirosina-1B (PTP-1 B), tales como PTP-112; Inhibidores de GSK3 (glicogeno sintasa quinasa-3), tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445;; ligandos RXR, tales como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores del cotransportador de glucosa dependiente de sodio, tales como T-1095; inhibidores A de glucógeno fosforilasa, tales como BAY R3401; biguanidas, tales como metformina; inhibidores de alfa-glucosidasa, tales como acarbosa; GLP-1 (péptido tipo glucagón-1), análogos de GLP-1, tales como Exendina-4 e imitadores de GLP-1; e inhibidores de DPPIV (dipeptidil-peptidasa-IV), tales como vildagliptina;

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

c) agentes contra la obesidad, tales como orlistato, sibutramina y antagonistas del receptor de canabinoide 1 (CB1), por ejemplo, rimonabant; y

25 d) agentes contra hipertensión, por ejemplo, diuréticos de ciclo, tales como ácido etacrínico, furosemida, y torsemida; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba de membrana de Na-K-ATPasa tal como digoxina; inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de ACE/NEP, tales como omapatrilato, sampatrilato y fasidotril; antagonistas de angiotensina II, tales como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, telmisartán y valsartán, en particular valsartán; inhibidores de renina, tales como ditekireno, zanquireno, terlaquireno, alisquireno, RO 66-1132 y RO-66-1168; bloqueadores del receptor β -adrenérgico, tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos, tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores del canal de calcio, tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina y verapamil; antagonistas del receptor de aldosterona; e inhibidores de sintasa de aldosterona.

35 e) agonistas de los receptores del proliferador-activador de peroxisoma, tales como fenofibrato, pioglitazona, rosiglitazona, tesaglitazar, BMS-298585, L-796449, los compuestos específicamente descritos en la solicitud de patente WO 2004/103995, es decir, los compuestos de los Ejemplos 1 a 35, o los compuestos específicamente enumerados en la reivindicación 21, o los compuestos específicamente descritos en la Solicitud Internacional de Patente Número WO 031043985, es decir, los compuestos de los Ejemplos 1 a 7, o los compuestos específicamente enumerados en la reivindicación 19, y en especial el ácido (R)-1-(4-[5-metil-2-(4- trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-bencensulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico, o una sal del mismo.

Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

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

45 ii) por lo menos un compuesto seleccionado de:

a) agentes antidiabéticos,

b) agentes hipolipidémicos,

c) agentes contra obesidad,

- d) agentes contra hipertensión,
- e) agonistas de los receptores del proliferador-activador de peroxisoma, y
- ii) uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

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

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

- a) inhibidores de los receptores de miostatina,
- 10 b) activadores del receptor de IGF1,
- c) activadores del receptor adrenérgico beta2,
- d) inhibidores de TNF, y
- e) activadores del receptor de andrógeno.

Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende:

- 15 i) un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- ii) por lo menos un compuesto seleccionado de:
 - a) inhibidores de los receptores de miostatina;
 - b) activadores del receptor de IGF1;
 - c) activadores del receptor adrenérgico beta2;
 - 20 d) inhibidores de TNF; y
 - e) activadores del receptor de andrógeno; y
- ii) uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

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

Ejemplos

Métodos de RMN

30 Los espectros de protones se registraron en instrumentos Varian Mercury 400 MHz o Bruker Avance 400 o 600 MHz. Los cambios químicos se reportan en partes por millón (ppm) en relación con metanol (δ 3.31), sulfoxido de dimetilo (DMSO) (δ 2.50), o cloroformo (δ 7.26).

Cromatografía y Métodos de LC/MS para los Ejemplos 1 a 17

Sistema de cromatografía flash:

Sistema ISCO, CombiFlash Companion; IG Instrumenten-Gesellschaft AG. Cartusch System.

ES 2 606 630 T3

Sistema UPLC-MS (analítico): Waters

Columna: Waters Acquity HSST3 1.8mm 2.1 x 50 mm at 50°C
Eluyente: (A) Agua + 0.05% de ácido fórmico + acetato de amonio 3.75 mM; (B) Acetonitrilo + 0.04% de ácido fórmico; desde 2 hasta 98% B en 1.4 min
Índice de flujo: 1.2 mL/min; temp. 37°C

Método A

LaChrom Elite, Hitachi, HPLC system

Columna: VWR Chromolith SpeedRod RP-18e, 3.5 mm, 4.6 x 50 mm;
Eluyente: Agua (+0.1% de ácido fórmico): acetonitrilo (0.08% de ácido fórmico) de 95:5 a 5:95 en 3.5 min, se mantuvo 95% B durante 1.0 min, re-equilibrado durante 1.5 min;
Índice de flujo: 1.5 ml/min; temp. 37°C

Métodos de cromatografía y LC/MS para los Ejemplos 18 a 46

Sistema de cromatografía flash:

5 Isolera Four, Biotage

Cromatografía HPLC preparativa:

Gilson GX281
Columna: Sunfire C18, 5 µm, 30 x 100 mm;
Eluyente: A: agua (+0.1% de TFA)
B: acetonitrilo
Gradiente: 95:5 a 0:100 en 20 min
Índice de flujo: 30 mL/min
Temperatura: 24°C

Sistema LC-MS (analítico):

Método B

Agilent 1100 HPLC Series que incluye MS con ionización química

Columna: Symmetry C8, 3.5 µm, 2 x 50 mm;
Eluyente: A: agua (+0.1% de TFA)
B: acetonitrilo (+0.1% de TFA)

ES 2 606 630 T3

Gradiente: 90:10 a 5:95 en 2 min
Índice de flujo: 1.0 mL/min
Temperatura: 50°C

Método C

Waters Acquity UPLC que incluye MS con ionización por electrospray (ESI)

Columna : Waters Acquity HSS T3, 1.8 µm, 2.1 x 50 mm;
Eluyente: A: agua (+0.05% de ácido fórmico + acetato de amonio 3-75 mM
B: acetonitrilo (+0.04% de ácido fórmico)
Gradiente: 98:2 a 2:98 en 1.40 min
Índice de flujo: 1.2 mL/min
Temperatura: 50°C

Método D

Instrumento Waters 2795 Alliance HT HPLC con ionización por electrospray

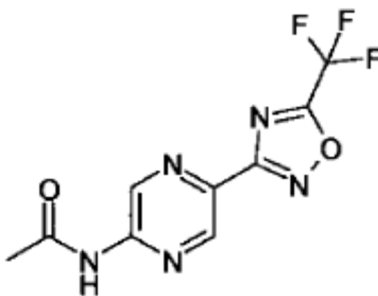
Columna : SunFire C18, 3.5 µm, 4.6 x 20 mm;
Eluyente: A: agua (+0.1% de TFA)
B: acetonitrilo (+0.1% de TFA)
Gradiente: 95:05 a 0:100 en 4.0 min
Índice de flujo: 3.0 mL/min
Temperatura: 45°C

Abreviaturas

aa Aminoácidos
APCI ionización química a presión atmosférica
BINAP 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo
BOC *tert*-butoxicarbonilo
ca *circa* (aproximadamente)
conc. Concentrado
d Día(s)
DIPEA N,N-diisopropiletilamina
DMF dimetilformamida
DMSO dimetilsulfóxido

EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
ESIMS	ionización por electrorociado con espectrometría de masas
EtOH	etanol
Et ₂ O	Éter de dietilo
h	Hora(s)
HATU	Hazafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio
HOBT	Trihidrato de 1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía de líquida de alto desempeño
HV	Alto vacío (< 0.01 mbar)
IC ₅₀	concentración inhibidora mínima media
i.V.	<i>en vacío</i>
LCMS	cromatografía de líquida con espectroscopia de masas
Min	minuto(s)
MS	espectroscopia de masas
NMR	espectrometría de resonancia magnética nuclear
RT	tiempo de retención
rt	temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético
UPLC	cromatografía de líquida de ultra desempeño

Ejemplo 1: N-(5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirazin-2-il)acetamida



5-Amino-N'-hidroxipirazina-2-carboximidamida

- 5 A 2-amino-5-cianopirazina (Ark Pharm Inc) (4.87 g, 40.5 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (6.20 g, 89 mmol) en EtOH (30 mL) se agregó trietilamina (9.44 g, 93 mmol). La reacción se agitó a 80°C durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con un volumen pequeño de etanol y se secó sobre alto vacío para dar 5-amino-N'-hidroxipirazina- 2-

carboximidamida (5.9 g, 38.5 mmol, 95% de rendimiento) como un polvo amarillo. HPLC RT = 0.593 min (Método A), ESIMS [M+H]⁺ = 154

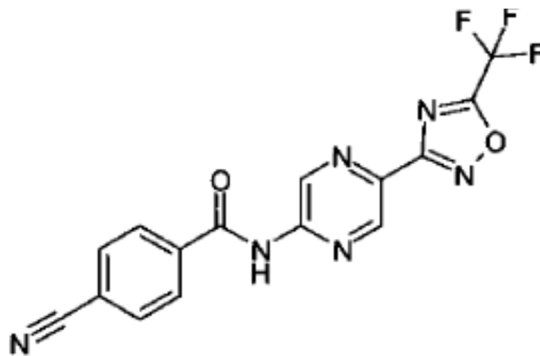
5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirazin-2-amina

5 A 5-amino-N'-hidroxipirazina-2-carboximidamida (1.12 g, 7.31 mmol) en THF seco (6 mL) a temperatura ambiente se agregó anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (4.61 g, 21.94 mmol). la solución amarillo oscuro luego se calentó y se agitó a temperatura de reflujo durante 16 h. Posteriormente la reacción se detuvo mediante adición de una solución de amoníaco de 25% mol para alcanzar un pH básico. Se agregó solución salina y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y el solvente orgánico se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo resultante (3.75 gramos) se disolvió en metanol (20 mL), y la solución amarilla resultante se calentó hasta temperatura de reflujo durante 6 horas. Posteriormente, el solvente se evaporó, y el residuo restante se secó en un alto vacío. El producto crudo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de carbonato de sodio y solución salina. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtro, y el solvente se evaporó, para dar Klæust9-001-EXP081 5-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-pirazin-2-amina (1.84 gramos, 7.56 mmol, 66% de rendimiento), como un sólido color marrón. HPLC RT = 2.910 minutos (Método A), ESIMS [M+H]⁺ = 232

15 N-(5-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il)-acetamida

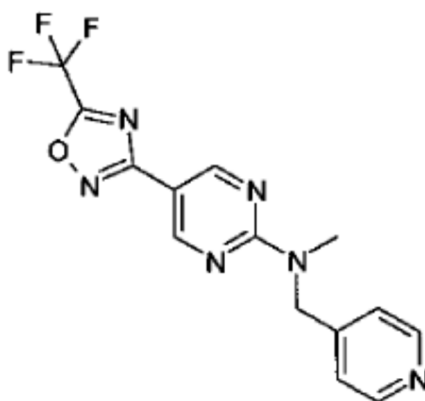
20 A 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirazin-2-amina (60 mg, 0.26 mmol), se le agregó cloruro de acetilo (22.4 mg, 0.286 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, el solvente de reacción se evaporó bajo presión reducida, y el residuo crudo se sometió a cromatografía flash (ISCO CombiFlash Rf; 24 gramos de gel de sílice, diclorometano/metanol), para dar N-(5-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il)-acetamida (20 mg, 0.07 mmol, 28% de rendimiento), como un polvo amarillo. HPLC RT = 3.053 minutos (Método A), ESIMS [M+H]⁺ = 274, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.2 (s, 1 H), 9.52 (d, J=1.38 Hz, 1 H) 9.09 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 2.20 (s, 3 H)).

Ejemplo 2: 4-Ciano-N-(5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirazin-2-il)benzamida



25 4-Ciano-N-(5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirazin-2-il)benzamida se elaboró utilizando un proceso análogo a aquel descrito en el Ejemplo 1 HPLC RT = 3.577 min (Método A), ESIMS [M+H]⁺ = 361 , polvo rosado claro ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.92 - 11.95 (m, 1 H) 9.64 - 9.66 (m, 1 H) 9.19 - 9.22 (m, 1 H) 8.21 - 8.24 (m, 1 H) 8.19 - 8.22 (m, 1 H) 8.07 - 8.09 (m, 1 H) 8.05 - 8.07 (m, 1 H)

30 **Ejemplo 3:** N-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-5-(5-trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina



2-(metil(piridin-4-ilmetil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo

A una solución de 2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (Biofine International Inc.) (390 mg, 2.58 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL), se agregó N-metil-1-(piridin-4-il)metanamina (Fisher Scientific International - Maybridge) (789 mg, 2.50 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó en el horno microondas a 170°C durante 10 h. Posteriormente el solvente se evaporó a alto vacío y el residuo oleoso resultante sometió a purificación mediante cromatografía flash (ISCO CombiFlash Rf; 80 g de gel de sílice, diclorometano/metanol) para dar 2-(metil(piridin-4-ilmetil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (404 mg, 1.65 mmol, 64% de rendimiento) como polvo amarillo. HPLC RT 1.323 min (Método A); ESIMS [M+1]⁺ 226

10 N'-hidroxi-2-(metil(piridin-4-ilmetil)amino)pirimidina-5-carboximidamida

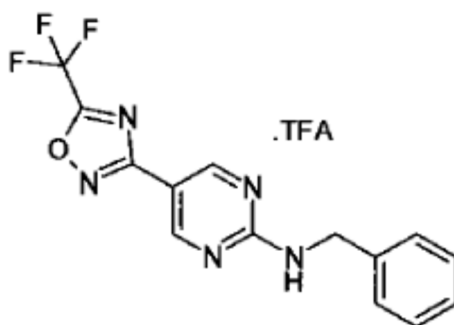
A una mezcla de 2-(metil(piridin-4-ilmetil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (400 mg, 01.78 mmol) en etanol (6 mL), se agregaron clorhidrato de hidroxilamina (271 mg, 3.91 mmol) y trietilamina (413 mg, 4.08 mmol). La mezcla de reacción amarilla se calentó a 80°C y se agitó durante 1 h. Posteriormente la mezcla de reacción se enfrió a 5°C y se agitó. El producto blanco de la precipitación se filtró y se secó a alto vacío para dar N'-hidroxi-2-(metil(piridin-4-ilmetil)amino)pirimidina-5-carboximidamida (304 mg, 1.12 mmol, 63% de rendimiento) como polvo blanco. HPLC RT 0.570 min (Método A); ESIMS [M+1]⁺ 259

N-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina

Una mezcla de N'-hidroxi-2-(metil(piridin-4-ilmetil)amino)pirimidina-5-carboximidamida (300 mg, 1.162 mmol) en THF (4 mL) se enfrió a 5°C y se agregó anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (732 mg, 3.480 mmol) en forma de gotas luego la temperatura de reacción se agitó a 5°C durante 15 min. Posteriormente la mezcla de reacción se concentró a alto vacío y el producto crudo se sometió a cromatografía flash (ISCO CombiFlash Rf; 40 g de gel de sílice, diclorometano/metanol). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida y el residuo se secó sobre alto vacío para dar N-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina (302 mg, 0.889 mmol, 77% de rendimiento) como polvo blanco; Rt= 2.817 min (Método A), ESIMS [M+H]⁺ = 337; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8.89 - 9.16 (m, 2 H) 8.69 - 8.77 (m, 2 H) 7.83 - 7.90 (m, 2 H) 5.22 - 5.28 (m, 2 H) 3.43 (s, 3 H); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.05 - 9.08 (m, 1 H) 8.91 - 8.93 (m, 1 H) 8.71 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 7.62 (d, J=5.90 Hz, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 3.31 (s, 3 H)

Los siguientes ejemplos 4 a 17 se prepararon utilizando un proceso análogo a aquel descrito por Ejemplo 3.

Ejemplo 4: N-bencilo-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina (sal de TFA)

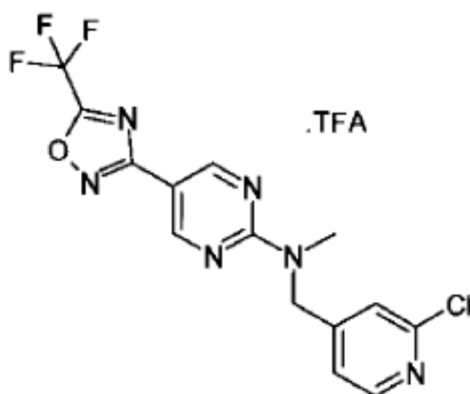


HPLC RT 3.973 min (Método A) ESIMS [M+1]⁺ 322, residuo blanco

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.89 (s, 1 H) 8.89 (s, 1 H) 8.69 - 8.71 (m, 1 H) 7.30 - 7.35 (m, 4 H) 7.21 - 7.28 (m, 1 H) 4.59 - 4.64 (m, 2 H)

Ejemplo 5: N-((2-cloropiridin-4-il)metil)-N-metil-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2- amina (sal de TFA)

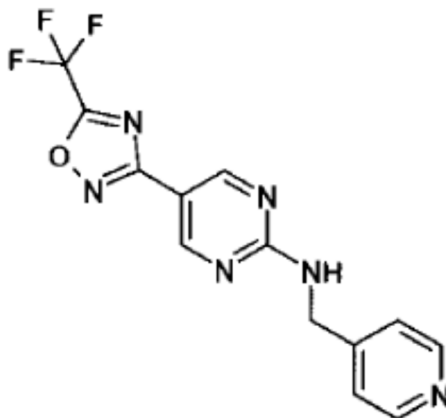
5



HPLC RT 3.977 min (Método A) ESIMS [M+1]⁺ 371, residuo blanco

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.88 - 9.10 (m, 2 H) 8.36 (d, J=5.14 Hz, 1 H) 7.38 (s, 1 H) 7.27 (dd, J=5.14, 1.38 Hz, 1 H) 5.01 (s, 2 H) 3.28 (s, 3 H)

10 **Ejemplo 6:** N-(piridin-4-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina

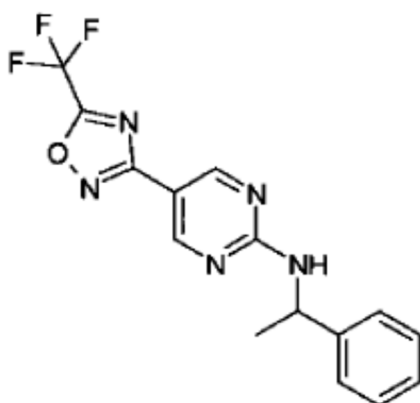


HPLC RT 2.590 min (Método A) ESIMS [M+1]⁺ 323, residuo blanco

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.96 - 8.99 (s, 1 H) 8.85 - 8.87 (s, 2 H) 8.77 (d, J=6.40 Hz, 2 H) 7.82 (d, J=6.40 Hz, 2 H) 4.83 (d, J=6.15 Hz, 2 H)

15

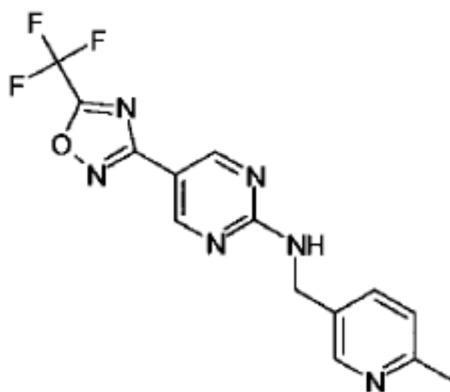
Ejemplo 7: N-(1-feniletil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina



HPLC RT 4.090 min (Método A) ESIMS [M+1]⁺ 336, residuo blanco

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.81 - 8.92 (m, 2 H) 8.69 - 8.76 (m, 1 H) 7.28 - 7.44 (m, 4 H) 7.18 - 7.26 (m, 1 H) 5.23 (s, 1 H) 1.45 - 1.53 (m, 3 H)

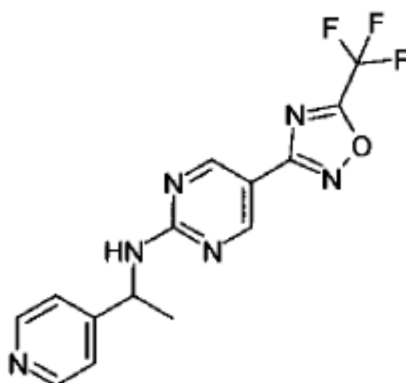
5 **Ejemplo 8:** N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina



HPLC RT 2.623 min (Método A) ESIMS [M+1]⁺ 337, residuo amarillo

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.86 - 8.97 (m, 2 H) 8.69 - 8.78 (m, 1 H) 8.56 - 8.64 (s, 1 H) 7.96 - 8.09 (m, 1 H) 7.51 - 7.59 (m, 1 H) 4.62 - 4.71 (m, 2 H) 2.55 - 2.57 (s, 3 H)

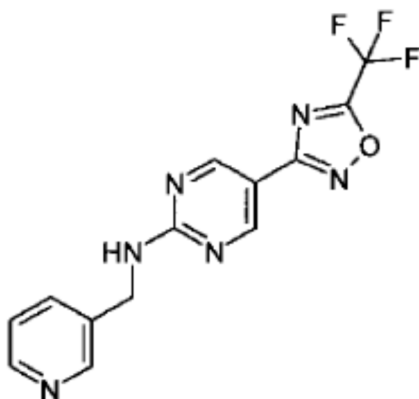
Ejemplo 9: N-(1-(piridin-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina



HPLC RT 2.663 min (Método A) ESIMS [M+1]⁺ 337, residuo blanco

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.94 (br. s., 1 H) 8.88 (d, J=7.40 Hz, 1 H) 8.82 (br. s., 1 H) 8.68 (d, J=5.27 Hz, 2 H) 7.71 (d, J=5.14 Hz, 2 H) 5.22 - 5.35 (m, 1 H) 1.53 (d, J=7.03 Hz, 3 H)

Ejemplo 10: N-(piridin-3-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina

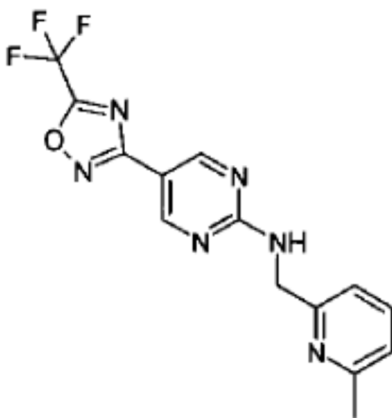


5

HPLC RT 2.640 min (Método A) ESIMS [M+1]⁺ 323, residuo blanco

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.92 (d, J=4.02 Hz, 2 H) 8.72 - 8.78 (m, 1 H) 8.69 (d, J=1.38 Hz, 1 H) 8.56 - 8.62 (m, 1 H) 7.98 - 8.05 (m, 1 H) 7.56 - 7.64 (m, 1 H) 4.69 (d, J=6.15 Hz, 2 H)

Ejemplo 11: N-((6-metilpiridin-2-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina

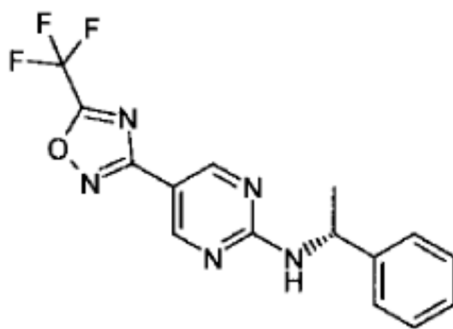


10

HPLC RT 2.693 min (Método A) ESIMS [M+1]⁺ 337, residuo blanco-amarillo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.85 - 8.99 (m, 2 H) 8.68 - 8.78 (m, 1 H) 7.79 - 7.92 (m, 1 H) 7.22 - 7.41 (m, 2 H) 4.72 (d, J=5.90 Hz, 2 H) 2.55 (s, 3 H)

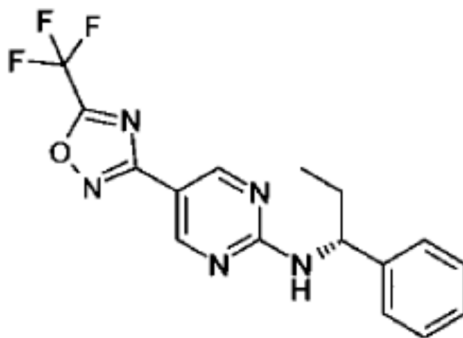
Ejemplo 12: (R)-N-(1-feniletil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina



HPLC RT 4.070 min (Método A) ESIMS [M+1]⁺ 336, residuo blanco

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.85 (d, J=12.92 Hz, 2 H) 8.71 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.38 - 7.43 (m, 2 H) 7.32 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 7.22 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 5.23 (m, 1 H) 1.48 (d, J=6.90 Hz, 3 H)

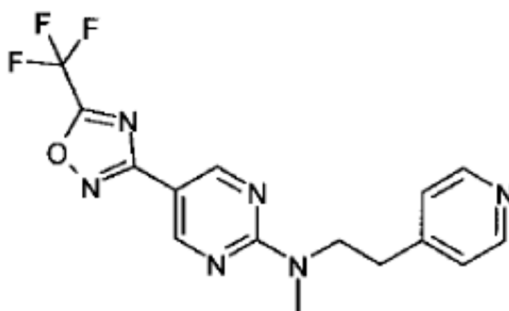
5 **Ejemplo 13:** (R)-N-(1-fenilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina



HPLC RT 4.227 min (Método A) ESIMS [M+1]⁺ 350, residuo blanco-gris

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.84 (d, J=12.55 Hz, 2 H) 8.67 - 8.73 (m, 1 H) 7.40 (d, J=7.15 Hz, 2 H) 7.32 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 7.18 - 7.25 (m, 1 H) 4.89 - 5.07 (m, 1 H) 1.68 - 1.97 (m, 2 H) 0.90 (t, J=7.34 Hz, 3 H)

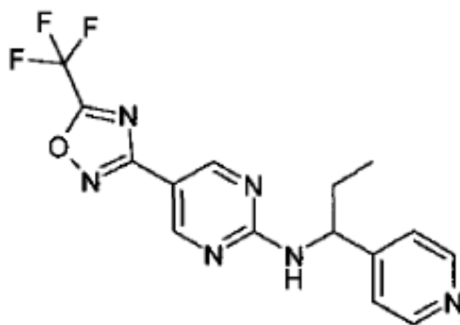
10 **Ejemplo 14:** N-metil-N-(2-(piridin-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina



HPLC RT 2.820 min (Método A) ESIMS [M+1]⁺ 351, residuo blanco

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.81 - 9.04 (m, 2 H) 8.68 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 7.74 (d, J=6.15 Hz, 2 H) 4.05 (t, J=7.09 Hz, 2 H) 3.19 (s, 3 H) 3.11 - 3.17 (m, 2 H)

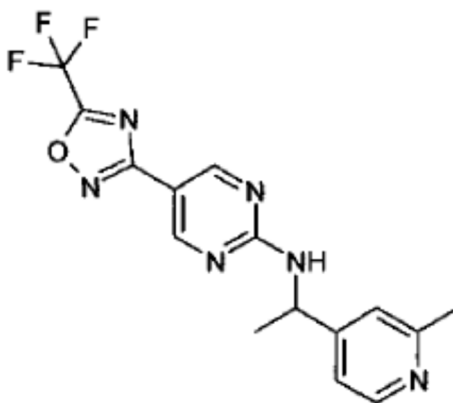
15 **Ejemplo 15:** N-(1-(piridin-4-il)propil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina



HPLC RT 2.743 min (Método A) ESIMS [M+1]⁺ 351, residuo amarillo claro

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.91 - 8.96 (m, 1 H) 8.86 - 8.91 (m, 1 H) 8.78 - 8.83 (m, 1 H) 8.70 - 8.75 (m, 2 H) 7.77 - 7.83 (m, 2 H) 5.08 - 5.17 (m, 1 H) 1.81 - 1.90 (m, 2 H) 0.97 (t, 3 H)

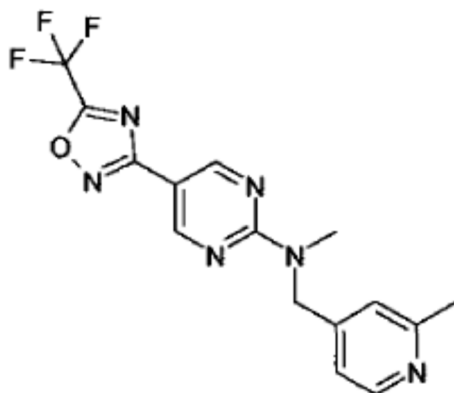
5 **Ejemplo 16:** N-(1-(2-metilpiridin-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina



HPLC RT 2.610 min (Método A) ESIMS [M+1]⁺ 351, residuo blanco opaco

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.80 - 8.96 (m, 2 H) 8.74 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 8.37 (d, J=5.14 Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.19 (d, J=5.14 Hz, 1 H) 5.08 - 5.25 (m, 1 H) 2.44 (s, 3 H) 1.48 (d, J=7.03 Hz, 3 H)

10 **Ejemplo 17:** N-metil-N-((2-metilpiridin-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2- amina

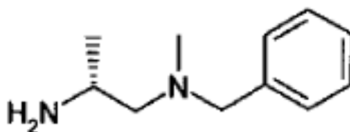


HPLC RT 2.733 min (Método A) ESIMS [M+1]⁺ 351, residuo incoloro

¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8.87 - 9.15 (m, 2 H) 8.61 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.74 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 5.23 (s, 2 H) 3.43 (s, 3 H) 2.77 (s, 3 H)

15 Se utilizan las siguientes aminas en la preparación de los Ejemplos 18 a 26

Amina 1: (R)-N1-bencilo-N1-metilpropano-1,2-diamina



(1-(bencilo(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (R)-tert-butilo

5 Una solución de BOC-D-Ala-OH (3.30, 17.44 mmol) y 2.7 mL (19.5 mmol) trietilamina en 50 mL de THF se enfrió a -30°C y se trató en forma de gotas con clorofornato de isobutilo (2.47 mL (18.8 mmol). La tanda fría se eliminó y la suspensión blanca se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de reenfriamiento a 0°C se agregó lentamente una solución de bencilometilamina (2.37 mL, 18.3 mmol) y trietilamina (3.06 mL, 22.0 mmol) en 10 mL de THF. La agitación durante la noche a temperatura ambiente fue seguida por la adición de 30 mL de solución de bicarbonato de sodio saturada. La mayor parte del THF se eliminó bajo presión reducida. La capa acuosa resultante
10 luego se extrajo con éter de dietilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina. La concentración i.v. proporcionó el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía (Biotage Isolera Four, heptanos/acetato de etilo 100:0 a 60:40) para dar el producto del título (4.09 g, 14.0 mmol, 80%) en la forma de un aceite incoloro.

15 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.15 - 7.42 (m, 5 H) 7.04 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 4.54 (d, J=14.49 Hz, 1 H) 4.37 - 4.51 (m, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 1.38 (s, 9H) 1.17 (d, J=1.00 Hz, 3 H) MS(APCI) m/e 293 (M+H)⁺ RT= 1.98 min (Método B)

(1-(bencilo(metil)amino)propan-2-il)carbamato de (R)-tert-butilo

20 Hidruro de litio y amonio se agregó lentamente a una solución de la amida preparada anteriormente (2.9 g, 9.42 mmol) en éter de dietilo (30 mL) se enfrió a 0-5°C y bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 3 h en cuyo tiempo el análisis por TLC mostró que no se quedó material de partida. La reacción se detuvo en temperatura de baño de hielo mediante adición posterior cuidadosa de 1 mL de agua, 1 mL de solución de hidróxido de sodio acuosa al 20% y otro mL de agua. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se agitó durante 30 mL. El tratamiento final extractivo con acetato de etilo/agua y la concentración i.v. proporcionó el producto crudo (2.6 g, 8.41 mmol, 89%) suficientemente puro (ca 90%) que se va a utilizar directamente en la siguiente etapa.

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 - 7.47 (m, 5 H) 4.60 - 4.84 (m, 1 H) 3.76 (s, 2 H) 3.37 - 3.60 (m, 2 H) 2.23 - 2.42 (m, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 1.46 (s, 9 H) 1.15 (d, J=1.00 Hz, 3 H) MS(APCI) m/e 279 (M+H)⁺ RT= 1.54 min (Método B)

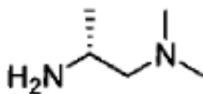
(R)-N1-bencilo-N1-metilpropano-1,2-diamina

30 El producto crudo obtenido en la última etapa (1.0 g, 3.59 mmol) se trató con solución de HCl (9 mL, 4 M en dioxano). Se completó la hidrólisis después de agitación durante 3 h a temperatura ambiente. La concentración i.v. dejó un aceite marrón que se distribuyó entre acetato de etilo y solución de hidróxido de sodio 2 N acuosa. El producto oleoso marrón crudo obtenido después de concentración de las capas orgánicas se purificó mediante cromatografía (Biotage Isolera Four, diclorometano/metanol 100:0 a 90:10) para dar el producto del título (230 mg, 1.29 mmol, 36%) en la forma de un aceite amarillo.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.17 - 7.36 (m, 5 H) 3.34 - 3.54 (m, 2 H) 2.92 - 3.03 (m, 1 H) 2.00 - 2.19 (m, 5 H) 0.91 (d, J=6.21 Hz, 3 H) MS(APCI) m/e 179 (M+H)⁺ RT= 0.29 min (Método B)

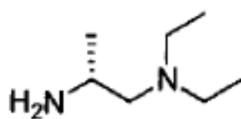
35 Las siguientes aminas se prepararon de forma análoga a la Amina 1:

Amina 2: (R)-N,N-dimetilpropano-1,2-diamina



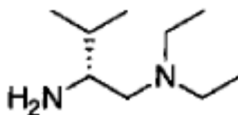
¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.58 (br. s., 1 H) 7.16 - 7.52 (m, 3 H) 3.77 (br. s., 1 H) 3.25 (d, J=12.99 Hz, 2 H) 2.83 (d, J=1.00 Hz, 6 H) 1.31 (d, J=6.40 Hz, 3 H)

40 Amina 3: (R)-N,N-dietilpropano-1,2-diamina



^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 3.89 - 4.03 (m, 1 H) 3.35 - 3.54 (m, 5 H) 3.26 - 3.31 (m, 1 H) 1.49 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.42 (t, 6 H)

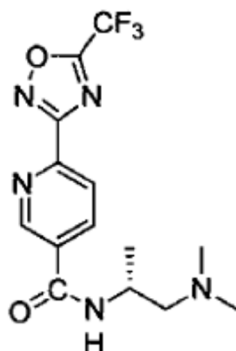
Amina 4: (R)-N,N-dietyl-3-metilbutano-1,2-diamina



5

^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 3.73 - 3.80 (m, 1 H) 3.37 - 3.53 (m, 4 H) 3.21 - 3.32 (m, 2 H) 2.07 - 2.20 (m, 1 H) 1.43 (d, J=6.36 Hz, 6 H) 1.12 (dd, J=6.85, 1.71 Hz, 6 H)

Ejemplo 18: (R)-N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-6-(5-trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida



10 Ácido 6-(N'-hidroxicarbamimidoil) nicotínico

Ácido 6-Cianonicotínico (1.50 g, 10.1 mmol) se disolvió en 60 mL de EtOH y se trató a temperatura ambiente con un exceso de hidroxilamina (3.0 mL, 50 mmol, 50% en agua). Después de agitación la solución amarilla durante 12 h la suspensión blanca se filtró y se lavó con éter de petróleo. Rendimiento: 1.75 g (9.66 mmol, 95%) sólido blanco.

15 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.08 (br. s, 1 H) 9.01 (d, J=1.13 Hz, 1 H) 8.21 (dd, J=8.28, 2.07 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 5.91 (br. s, 2 H)

MS(APCI) m/e 182 (M+H) $^+$ RT= 0.23 min (Método B)

Ácido 6-(5-(Trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico

20 El producto preparado en la etapa anterior (800 mg, 4.42 mmol) se disolvió en 22 mL de THF y se trató con anhídrido trifluoroacético (1.9 mL, 13.5 mmol). La reacción se agitó 14 h a 60°C. La mezcla se concentró i.V. y el residuo se suspendió en acetato de etilo/diclorometano para dar el compuesto del título (830 mg, 3.20 mmol, 73%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.81 (br. s, 1 H) 9.26 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 8.44 - 8.61 (m, 1 H) 8.29 (d, J=8.20 Hz, 1 H) MS(APCI) m/e 260 (M+H) $^+$ RT= 1.74 min (Método B)

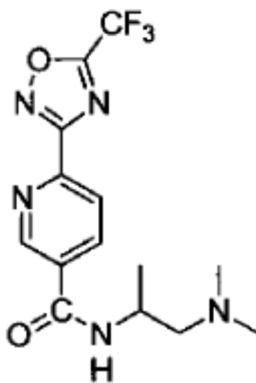
(R)-N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida

25 El ácido (125 mg, 0.482 mmol) preparado en la etapa previa se disolvió en 1 mL de DMF, se trató con DIPEA (337 μL , 1.93 mmol) y HATU (257 mg, 0.675 mmol). Después de agitación durante 30 min. Se agregó diclorhidrato de (R)-N,N-dimetilpropano-1,2-diamina a la mezcla y el frasco se agitó durante otras 2 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó mediante HPLC (columna SunFire C 18, agua/acetonitrilo 70:30 a 20:80) para proporcionar el producto en la forma de una espuma amarilla (85 mg, 0.25 mmol, 51%).

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.22 (s, 1 H) 9.19 (br. s, 1 H) 8.88 (d, $J=8.47$ Hz, 1 H) 8.48 (dd, $J=8.19, 1.79$ Hz, 1 H) 8.34 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 4.39 - 4.59 (m, 1 H) 3.15 - 3.31 (m, 2 H) 2.74 - 2.92 (m, 6 H) 1.15 - 1.31 (m, 3 H) MS(APCI) m/e 344 (M+H) $^+$ RT= 1.44 min (Método B)

Los Ejemplos 19 a 23 se prepararon en analogía al Ejemplo 18.

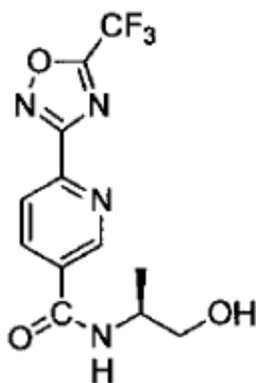
5 **Ejemplo 19:** N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida



^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.18 (d, $J=2.07$ Hz, 1 H) 8.62 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 8.45 (dd, $J=8.19, 2.16$ Hz, 1 H) 8.28 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 4.10 - 4.30 (m, 1 H) 2.44 (br. s, 1 H) 2.20 (br. s, 7 H) 1.17 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H)

MS(APCI) m/e 344 (M+H) $^+$ RT= 1.42 min (Método B)

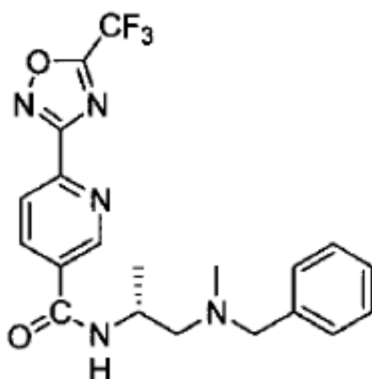
10 **Ejemplo 20:** (S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida



15 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.19 (s, 1 H) 8.58 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 8.46 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 8.27 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 4.80 (t, $J=5.55$ Hz, 1 H) 4.06 (dt, $J=13.36, 6.49$ Hz, 1 H) 3.48 (dt, $J=10.68, 5.48$ Hz, 1 H) 3.36 - 3.43 (m, 1 H) 1.16 (d, $J=6.59$ Hz, 3 H)

MS(APCI) m/e 317 (M+H) $^+$ RT= 1.60 min (Método B)

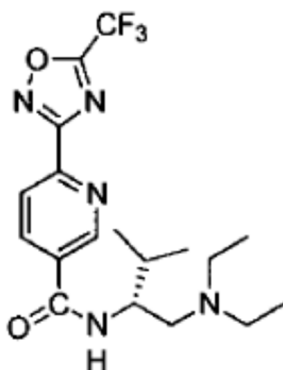
Ejemplo 21: (R)-N-(1-(bencilo(metil)amino)propan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida



^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.18 (d, $J=6.59$ Hz, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.38 (dd, $J=12.14, 7.25$ Hz, 1 H) 2.44 - 2.48 (m, 1 H) 3.52 (q, $J=13.36$ Hz, 2 H) 4.19 - 4.39 (m, 1 H) 7.17 - 7.26 (m, 1 H) 7.26 - 7.36 (m, 4 H) 8.28 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 8.44 (dd, $J=8.09, 1.88$ Hz, 1 H) 8.61 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 9.18 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H)

5 MS(APCI) m/e 420 (M+H) $^+$ RT=1.71 min (Método B)

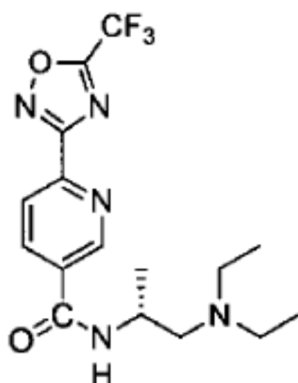
Ejemplo 22: (R)-N-(1-(diethylamino)-3-metilbutan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida



^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.19 (br. s., 1 H) 8.45 (br. d, $J=7.50$ Hz, 2 H) 8.29 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) 3.99 - 4.19 (m, 1 H) 2.49 - 2.66 (m, 6 H) 1.88 (dq, $J=13.01, 6.52$ Hz, 1 H) 0.98 - -1.17 (m, 6 H) 0.93 (dd, $J=16.85, 6.68$ Hz, 6 H)

10 MS(APCI) m/e 400 (M+H) $^+$ RT=1.70 min (Método B)

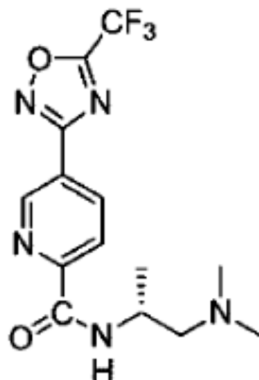
Ejemplo 23: (R)-N-(1-(diethylamino)propan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida



^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.18 (s, 1 H) 8.62 (br. s., 1 H) 8.44 (d, $J=1.00$ Hz, 1 H) 8.28 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 4.09 - 4.28 (m, 1 H) 2.61 (m, 6 H) 1.19 (d, $J=6.40$ Hz, 3 H) 1.00 (br. t, 6 H)

15 MS(APCI) m/e 372 (M+H) $^+$ RT=1.56 min (Método B)

Ejemplo 24: (R)-N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolinamida



ácido 5-(N'-hidroxicarbamimidóil)picolínico

5 A una solución de ácido 5-cianopicolínico (300 mg, 2.03 mmol) en etanol (20 mL) se agregó un exceso de hidroxilamina (1.2 mL, 20.3 mmol, 50% en agua). La suspensión blanca resultante se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. La filtración del sólido formado seguido por lavado con una pequeña cantidad de agua resulta en el producto crudo (328 mg, 1.81 mmol, 89%) suficientemente puro para la siguiente etapa de ciclización.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.10 (dd, J=8.20, 2.34 Hz, 2 H) 7.89 - 8.03 (m, 2 H) 6.03 (s, 3 H)

MS(APCI) m/e 182 (M+H) $^+$ RT= 0.19 min (Método B)

10 Ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico

15 El intermedio obtenido en la etapa previa (200 mg, 1.10 mmol) se suspendió en 11 mL de THF, se trató con anhídrido trifluoroacético (0.20 mL, 1.43 mmol) y se agitó durante 60 h a temperatura ambiente. Los volátiles se separaron i.V. y el residuo se tomó en una mezcla de agua y acetato de etilo. La neutralización de la capa acuosa con solución de bicarbonato de sodio proporciona el producto ligeramente marrón (209 mg, 0.071 mmol, 73%) que se utiliza sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.30 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 8.60 (dd, J=8.20, 1.95 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=8.20 Hz, 1 H)
MS(APCI) m/e 260(M+H) $^+$ RT= 1.70 min (Método B)

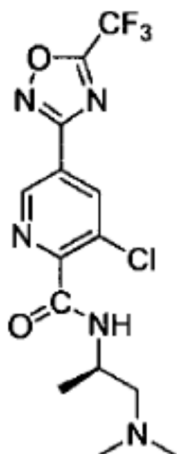
(R)-N-(1-(dimetil)amino)propan-2-il)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolinamida

20 Una solución del ácido preparado anteriormente (110 mg, 0.424 mmol) en 4 mL de DMF se trató con HATU (169 mg, 0.446 mmol) y DIPEA (74 μL , 0.424 mmol). Después de agitación durante 5 min. se agregaron una mezcla de la sal de diclorhidrato (R)-N,N-dimetilpropano-1,2-diamina y 3 eq. de DIPEA (223 μL , 1.28 mmol) en 1 mL de DMF. La suspensión amarilla resultante se agitó durante 2 h. Después de tratamiento final con acetato de etilo y agua el producto crudo se purificó mediante cromatografía (Biotage Isolera Four, diclorometano/metanol 100:0 a 90:10) para dar el producto del título (68 mg, 0.192 mmol, 45%) en forma de una resina amarilla, que se cristaliza sobre tratamiento con éter de dietilo.

25 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.26 (dd, J=2.07, 0.75 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 8.64 (dd, J=8.19, 2.16 Hz, 1 H) 8.26 (dd, J=8.19, 0.66 Hz, 1 H) 4.0 - 4.26 (m, 1 H) 2.23 (dd, J=11.76, 5.74 Hz, 2 H) 2.16 (s, 6 H) 1.15 - 1.23 (m, 3 H)

MS(APCI) m/e 344(M+H) $^+$ RT= 1.56 min (Método B)

30 **Ejemplo 25:** (R)-3-cloro-N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4 oxadiazol-3-il)picolinamida



Ácido 3-Cloro- 5-(N'-hidroxicarbamimidoil)picolínico

5 A una solución de ácido 3-cloro-5-cianopicolínico (240 mg, 1.315 mmol) en etanol (10 mL) se agregó un exceso de hidroxilamina (0.80 mL, 13.0 mmol, 50% en agua). La suspensión blanca resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La filtración del sólido formado seguido por lavado con pequeñas cantidades de etanol, éter de dietilo y éter de petróleo resulta en el producto deseado (277 mg, 1.22 mmol, 93%) suficientemente puro para la siguiente etapa de ciclización.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.00 (br. s, 1 H) 8.71 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=1.95 Hz, 1 H) 6.06 (s, 2 H)

MS(APCI) m/e 216(M+H)⁺ RT= 0.18 min (Método B)

10 Ácido 3-Cloro-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico

15 Ácido 3-Cloro- 5-(N'-hidroxicarbamimidoil)picolínico (320 mg, 1.41 mmol) se suspendió en 10 mL de THF, se trató con anhídrido trifluoroacético (0.60 mL, 4.23 mmol) y se agitó durante 2 h a 60°C en un horno microondas. La mezcla se enfrió, los volátiles se separaron i.V. y el aceite residual se cristalizó a partir de pequeñas cantidades de acetato de etilo y éter de dietilo. Después de enjuague con éter de petróleo y secado bajo HV se obtuvieron cristales beige (320 mg, 1.09 mmol, 77%).

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 14.36 (br. s, 1 H) 9.17 (s, 1 H) 8.63 (s, 1 H)

MS(APCI) m/e 250[(M+H)⁺-CO₂] RT= 1.87 min (Método B)

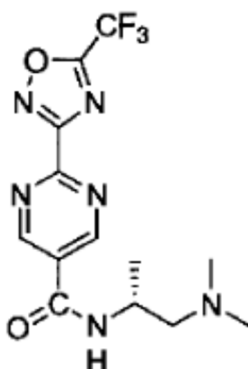
(R)-3-cloro-N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolinamida

20 El ácido preparado anteriormente (155 mg, 0.528 mmol) en 4 mL de THF se trató con HOBT (93 mg, 0.607 mmol) y EDC-HCl (127 mg, 0.660 mmol), seguido por la adición de una solución de la sal de diclorhidrato de (R)-N,N-dimetilpropano-1,2-diamina (111 mg, 0.634 mmol) y DIPEA (258 μL , 1.48 mmol) en 1 mL de THF. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 70°C. Después de tratamiento final con acetato de etilo y agua el producto crudo se purificó mediante cromatografía (Biotage Isolera Four, diclorometano/metanol 100:0 a 95:5) para dar el producto del título (59 mg, 0.156 mmol, 30%) en la forma de cristales amarillos.

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.15 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 8.59 (m, J=2.00 Hz, 2 H) 3.98 - 4.24 (m, 1 H) 3.35 (m, J=2.00 Hz, 1 H) 3.24 - 3.30 (m, 1 H) 2.48 - 2.52 (m, 6 H) 1.11 - 1.20 (m, 3 H)

MS(APCI) m/e 378(M+H)⁺ RT= 1.58 min (Método B)

Ejemplo 26: (R)-N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidina-5-carboxamida



Ácido 2-(N'-hidroxicarbamimidoil)pirimidina-5-carboxílico

5 A una solución de ácido 2-cianopirimidina-5-carboxílico (4.70 mg, 31.5 mmol) en etanol (300 mL) se agregó un exceso de hidroxilamina (19 mL, 315 mmol, 50% en agua). La suspensión blanca resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La filtración del sólido formado seguido por lavado con metanol resulta en el producto deseado (5.7 g, 31 mmol, 98%) en forma pura.

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.29 (br. s, 1 H) 9.09 (s, 2 H) 6.77 - 8.55 (m, 1 H) 5.88 (br. s, 2 H)

MS(APCI) m/e 183(M+H) $^+$ RT= 0.167 min (Método B)

Ácido 2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidina-5-carboxílico

10 El intermedio preparado anteriormente (4.0 g, 22.0 mmol) se suspendió en 110 mL de THF, se trató con 3 equivalentes de anhídrido trifluoroacético (9.3 mL, 66 mmol) y se agitó durante 5 días a 75°C. La mezcla se enfrió, los volátiles se separaron i.V. y el residuo se trituró con éter de dietilo. El producto se obtuvo como un sólido beige (2.50 g, 9.51 mmol, 43%).

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.45 (s, 2 H)

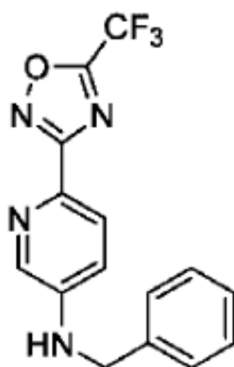
15 MS(ESI) m/e 261 (M+H) $^+$ RT= 1.35 min (Método C)

(R)-N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidina-5-carboxamida

20 La sal de diclorhidrato de (R)-N,N-dimetilpropano-1,2-diamina (97 mg, 0.554 mmol) se disolvió en 4.5 mL de THF y se trató con HOBT (81 mg, 0.531 mmol), EDC-HCl (111 mg, 0.577 mmol) y DIPEA (322 μL , 1.845 mmol). Después de agitación durante aproximadamente un minuto se agregó el ácido preparado anteriormente (120 mg, 0.461 mmol). Se continuó la agitación durante 1 h a 70°C, luego la mezcla de reacción se enfrió y se tomó en acetato de etilo y agua. El producto crudo obtenido después de concentración i.V. se purificó mediante HPLC prep. (columna Sunfire C 18, agua/acetonitrilo 95:5 a 70:30) para proporcionar la sal de TFA del producto deseado. La filtración a través de un cartucho de SPE PL-HCO₃MP-resina (Varian) proporciona la base libre (150 mg, 0.414 mmol, 90%).

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.39 (s, 2 H) 8.74 (d, J=8.16 Hz, 1 H) 4.20 (dt, J=14.21, 7.01 Hz, 1 H) 2.43 (dd, J=12.11, 7.59 Hz, 1 H) 2.24 (dd, J=12.11, 6.84 Hz, 1 H) 2.19 (s, 6 H) 1.19 (d, J=6.65 Hz, 3 H) MS(APCI) m/e 345(M+H) $^+$ RT= 1.274 min (Método B)

Ejemplo 27: N-bencilo-6-(5-5trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-amina



5-Amino-N'-hidroxipicolinimidamida

5 Una suspensión de aminopicolinonitrilo (2.0 g, 16.79 mmol) en etanol (150 mL) se trató a temperatura ambiente con un exceso de hidroxilamina (10.08 mL, 168 mmol, 50% en agua). Después de reducir la mezcla ligeramente roja i.V. a un volumen de aproximadamente se agregó 50 mL éter de dietilo. Las partes solubles se separaron de algo del material pegajoso y la capa orgánica se concentró i.V. El material crudo resultante se volvió a cristalizar a partir de Et₂O para proporcionar el producto en la forma de un sólido beige (1.48 g, 9.73 mmol, 58%).

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.42 (s, 1 H) 7.86 (d, J=2.42 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 6.91 (dd, J=8.48, 2.62 Hz, 1 H) 5.46 - 5.65 (m, 4 H)

10 MS(APCI) m/e 153(M+H)⁺ RT= 0.162 min (Método B)

2,2,2-Trifluoro-N-(6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)acetamida y 6-(5-(Trifluorometil)- 1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-amina

15 Una solución del material preparado en la etapa anterior (703 mg, 4.62 mmol) en THF (40 mL) se trató a 10° C en forma de gotas con anhídrido trifluoroacético (1.3 mL, 9.24 mmol). La tanda fría se eliminó y se continuó la agitación durante la noche. La mezcla se distribuyó entre solución de bicarbonato de sodio saturada y acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se concentraron i.V. El residuo amarillo- naranja resultante se trituró con diclorometano para dar un sólido beige que contiene una mezcla de dos productos. El filtrado naranja contiene predominantemente la trifluoroacetamida, que se purificó mediante cromatografía (Biotage Isolera Four, heptanos/acetato de etilo 100:0 a 70:30) para dar un sólido blanco (299 mg, 0.91 mmol, 20%).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.79 (s, 1 H) 8.94 (s, 1 H) 8.25 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=8.59 Hz, 1 H)

MS(APCI) m/e 327 (M+H)⁺ RT= 2.12 min (Método B)

La purificación del sólido beige mediante HPLC (columna SunFire C 18, agua/acetonitrilo: 97:3 a 70:30) proporciona la anilina libre (139 mg, 0.60 mmol, 13%) en la forma de un sólido ligeramente rosado.

25 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.08 (d, J=2.62 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 7.02 (dd, J=8.48, 2.62 Hz, 1 H) 6.22 (s, 1 H)

MS(APCI) m/e 231 (M+H)⁺ RT= 1.56 min (Método B)

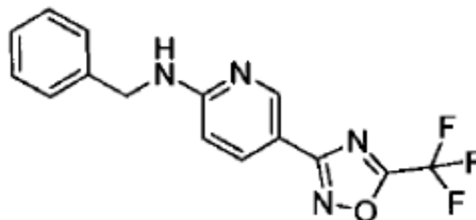
N-Bencil-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-amina

30 Una mezcla de la amina (150 mg, 0.652 mmol) preparada anteriormente, bromuro de bencilo (100 μl, 0.85 mmol) y carbonato de cesio 320 mg (0.98 mmol) en 2.6 mL de DMF se calentó en un horno microondas a 140°C. Se completó la conversión después de 30 minutos y la suspensión oscura se distribuyó entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas se lavaron con solución salina, se secó y se concentró para dar una resina amarilla. La purificación (Biotage Isolera Four, heptanos/acetato de etilo 100:0 a 70:30) proporciona un sólido amarillo (98 mg, 0.208 mmol, 32%). Punto de fusión 81-84°C

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.18 (d, J=2.73 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.31 - 7.43 (m, 5 H) 7.23 - 7.31 (m, 1 H) 7.03 (dd, J=8.59, 2.73 Hz, 1 H) 4.41 (d, J=5.86 Hz, 2 H)

MS(APCI) m/e 321 (M+H)⁺ RT= 2.17 min (Método B)

Ejemplo 28: N-bencil-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina



6-(Bencilamino)nicotinonitrilo

- 5 Una mezcla de aminonicotinonitrilo (2.0 g, 16.8 mmol), bromuro de bencilo (2.6 mL, 21.8 mmol) y carbonato de cesio (7.7 g, 23.6 mmol) se agitó en 60 mL de DMF durante 2 h a 110°C. La concentración i.V. y el tratamiento final con agua/acetato de etilo seguido por cromatografía (Biotage Isolera Four, heptanos/acetato de etilo 100:0 a 70:30) da el producto como un sólido blanco (161 mg, 0.77 mmol, 4%).

Punto de fusión 133-134°C

- 10 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.40 (d, J=2.07 Hz, 1 H) 8.12 (t, J=5.55 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=8.66 Hz, 1 H) 7.28 - 7.42 (m, 4 H) 7.16 - 7.28 (m, 1 H) 6.61 (br. s, 1 H) 4.54 (br. s, 2 H)

MS(APCI) m/e 210 (M+H)⁺ RT= 1.67 min (Método B)

6-(Bencilamino)-N'-hidroxinicotinimidamida

- 15 El producto preparado anteriormente (150 mg, 0.72 mmol) se disolvió en 10 mL de EtOH y se trató a temperatura ambiente con un exceso de hidroxilamina (0.21 mL, 3.58 mmol, 50% en agua). Después de agitación durante la noche la mezcla se concentró para dar 166 mg de un producto crudo blanco que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.34 (s, 1 H) 8.24 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.53 - 7.70 (m, 1 H) 7.14 - 7.40 (m, 6 H) 6.48 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 5.65 (s, 2 H) 4.37 - 4.55 (m, 2 H)

- 20 MS(APCI) m/e 243 (M+H)⁺ RT= 0.53 min (Método B)

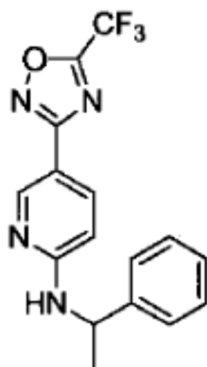
N-Bencil-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina

- 25 La hidroxinicotinimidamida cruda (145 mg, 0.57 mmol) preparada en la etapa previa se disolvió en EtOH y se trató con anhídrido trifluoroacético (160 μl, 1.14 mmol) y DIPEA (0.30 mL, 1.71 mmol). La reacción se completó después de agitación durante 16 h a temperatura ambiente. El tratamiento final extractivo con acetato de etilo y purificación cromatográfica (Biotage Isolera Four, heptanos/acetato de etilo 100:0 a 80:30) da el producto en la forma de un residuo incoloro (123 mg, 0.38 mmol, 67%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.09 (d, J=1.95 Hz, 1 H) 8.57 (dd, J=8.59, 2.34 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.15 - 7.38 (m, 5 H) 5.18 (s, 2 H)

MS(APCI) m/e 321 (M+H)⁺ RT= 1.88 min (Método B)

- 30 **Ejemplo 29:** N-(1-feniletil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina



6-Fluoro-N'-hidroxinicotinimidamida

5 Una solución de 6-fluoronicotinonitrilo (1.00 g, 8.19 mmol) en EtOH (14 mL) se trató con un exceso de clorhidrato de hidroxilamina (1.195 g, 17.2 mmol) y 1.81 g (13.1 mmol) de carbonato de potasio se disolvió en 14 mL de agua. Una cantidad catalítica de 8-hidroxiquinona (0.015 g, 0.106 mmol) se agregó y la solución resultante se agitó a reflujo durante 4 h. La mayor parte del etanol se eliminó bajo presión reducida y el residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se concentró para dar el producto como un sólido naranja (1.53 g, 7.43 mmol, 91% de rendimiento), que se utilizó sin purificación para la siguiente etapa.

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.84 (s, 1 H) 8.51 (d, J=2.45 Hz, 1 H) 8.21 (td, J=8.25, 2.57 Hz, 1 H) 7.21 (dd, J=8.56, 2.93 Hz, 1 H) 6.01 (s, 2 H).

3-(6-Fluoropiridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol

15 Se agregó anhídrido trifluoroacético (1.58 mL, 11.2 mmol) en forma de gotas a una suspensión del producto crudo preparado en la etapa previa (1.153 g, 7.43 mmol) se disolvió en 25 mL de THF. La reacción se completó después de agitación durante 2 h a temperatura ambiente. THF se eliminó y el residuo se suspendió en solución de hidróxido de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. El lavado de las capas orgánicas combinadas con solución salina proporciona el compuesto del título después de concentración i.V. como un sólido marrón, oleoso (1.32 g, 5.66 mmol, 76%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.94 (d, J=2.69 Hz, 1 H) 8.64 (ddd, J=8.62, 7.64, 2.57 Hz, 1 H) 7.49 (dd, J=8.56, 2.20 Hz, 1 H)

20 ESIMS m/e 234 (M+H) $^+$ RT= 2.10 min (Método D)

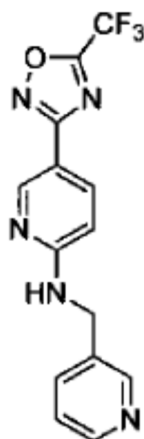
N-(1-Feniletíl)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina

25 Una solución del fluoruro preparado anteriormente (50 mg, 0.214 mmol), 1-feniletanamina (33 μL , 0.257 mmol) y DIPEA (112 μL , 0.643 mmol) en 70 μL de n-butanol se agitó en un tubo sellado a 100-105°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se tomó en acetato de etilo/agua. Las capas orgánicas se concentraron y el material crudo se purificó mediante HPLC (columna SunFire C 18, agua/acetonitrilo 95:5 a 0:100). La filtración a través de un cartucho SPE PLHCO3MP-resina (Varian) proporciona la base libre (15.1 mg, 0.452 mmol, 21%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.52 - 8.63 (m, 1 H) 7.83 - 7.97 (m, 2 H) 7.36 - 7.43 (m, 2 H) 7.28 - 7.36 (m, 2 H) 7.17 - 7.25 (m, 1 H) 6.59 - 6.72 (m, 1 H) 5.05 - 5.27 (m, 1 H) 1.47 (d, J=7.09 Hz, 3 H).

ESIMS m/e 335 (M+H) $^+$ RT= 1.97 min (Método D)

30 **Ejemplo 30:** N-(piridin-3-ilmetil)-5-(5-trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina



6-((Piridin-3-ilmetil)amino)nicotinonitrilo

Se agregó Piridin-3-ilmetanamina (0.40 mL, 3.93 mmol) a una mezcla de 6-cloronicotinonitrilo (300 mg, 2.165 mmol), carbonato de potasio (748 mg, 5.41 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) en 5.5 mL de DMF. El frasco de reacción se colocó en un horno microondas y se agitó durante 30 min. a 120°C. Se eliminó DMF i.V. y el residuo se distribuyó entre acetato de etilo y agua. La evaporación de las capas orgánicas proporciona un producto crudo verde profundo, que se purificó mediante cromatografía (Biotage Isolera Four, heptanos/acetato de etilo 100:0 a 70:30) para dar el producto puro en la forma de cristales rosado pálido (250 mg, 1.177 mmol, 54%).

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.53 (s, 1 H) 8.42 - 8.46 (m, 1 H) 8.40 (d, J=1.69 Hz, 1 H) 8.14 (t, J=5.65 Hz, 1 H) 7.61 - 7.80 (m, 2 H) 7.34 (dd, J=7.72, 4.89 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=8.66 Hz, 1 H) 4.56 (d, J=5.27 Hz, 2 H)

MS(APCI) m/e 211 (M+H)⁺ RT= 0.43 min (Método B)

N'-Hidroxi-6-((piridin-3-ilmetil)amino)nicotinimidamida

El intermedio preparado anteriormente (197 mg, 0.937 mmol) se disolvió en 8 mL de EtOH y se trató a temperatura ambiente con un exceso de hidroxilamina (0.6 mL, 10 mmol, 50% en agua). Después de agitación la solución durante 24 h a temperatura ambiente la suspensión blanca se filtró y de enjuagó con éter de dietilo. Rendimiento: 140 mg (0.547 mmol, 59%) de un polvo ligeramente rosado.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.37 (s, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 8.42 (d, J=4.52 Hz, 1 H) 8.19 - 8.29 (m, 1 H) 7.70 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.63 (dd, J=8.75, 2.16 Hz, 1 H) 7.27 - 7.37 (m, 2 H) 6.50 (d, J=8.66 Hz, 1 H) 5.67 (s, 2 H) 4.51 (d, J=6.02 Hz, 2 H)

MS(APCI) m/e 244 (M+H)⁺ RT= 0.20 min (Método B)

N-(Piridin-3-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina

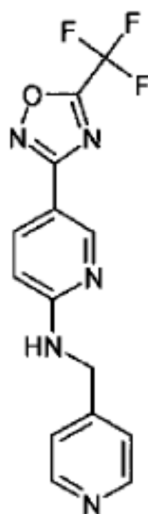
Una solución del compuesto preparado en la última etapa (140 mg, 0.576 mmol) en 5.5 mL de THF se trató con 0.3 mL (2.13 mmol) de anhídrido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía (Biotage Isolera Four, diclorometano/metanol 100:0 a 95:5) para dar el producto después de lavado con éter de dietilo como un sólido blancuzco (140 mg, 0.392 mmol, 90%).

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.74 (br. s, 1 H) 8.63 (br. s, 2 H) 8.13 (br. s, 2 H) 7.99 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.70 (br. s, 1 H) 6.76 (d, J=8.47 Hz, 1 H) 4.68 (br. s, 2 H)

MS(APCI) m/e 322 (M+H)⁺ RT= 1.48 min (Método B)

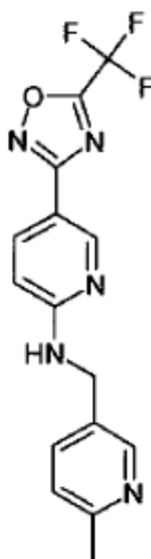
Los Ejemplos 31 y 32 se prepararon en analogía al Ejemplo 30

Ejemplo 31: N-(piridin-4-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina



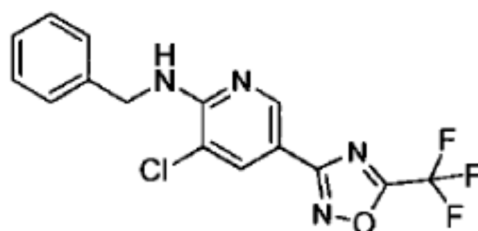
^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.78 (d, $J=6.40$ Hz, 2 H) 8.58 (s, 1 H) 8.25 (t, $J=5.65$ Hz, 1 H) 7.96 - 8.09 (m, 1 H) 7.86 (d, $J=6.02$ Hz, 2 H) 6.83 (d, $J=8.47$ Hz, 1 H) 4.83 (d, $J=5.65$ Hz, 2 H) MS(APCI) m/e 322 (M+H) $^+$ RT= 1.50 min (Método B)

5 **Ejemplo 32:** N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina



^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.71 (br. s, 1 H) 8.62 (br. s, 1 H) 8.31 (d, $J=7.15$ Hz, 1 H) 8.14 (br. s, 1 H) 8.00 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=7.53$ Hz, 1 H) 6.77 (d, $J=8.66$ Hz, 1 H) 4.56 - 4.76 (m, 2 H) 2.65 (br. s, 3 H) MS(APCI) m/e 336 (M+H) $^+$ RT= 1.54 min (Método B)

10 **Ejemplo 33:** N-bencilo-3-cloro-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina



6-(Bencilamino)-5-cloronicotinonitrilo

Una mezcla de 6-amino-5-cloronicotinonitrilo (200 mg, 1.30 mmol), bromuro de bencilo (200 μ L, 1.70 mmol) y carbonato de cesio (636 mg, 1.95 mmol) se agitó en 4 mL de DMF durante 30 minutos en un horno microondas a 140°C. La concentración i.V. y el tratamiento final con agua/acetato de etilo seguido por cromatografía (Biotage Isolera Four, heptanos/acetato de etilo 100:0 a 70:30) da el producto como un sólido blanco (150 mg, 0.62 mmol, 48%).

5 Punto de fusión 112-114° C

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.39 (d, J=1.88 Hz, 1 H) 8.17 (t, J=6.15 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 7.17 - 7.33 (m, 5 H) 4.65 (d, J=6.27 Hz, 2 H) MS(APCI) m/e 244, 246 (M+H) $^+$ RT= 2.15 min (Método B)

6-(Bencilamino)-5-cloro-N'-hidroxicotinimidamida

10 El producto preparado anteriormente (67 mg, 0.275 mmol) se disolvió en 7 mL de EtOH y se trató a temperatura ambiente con un exceso de hidroxilamina (81 μ L, 1.37 mmol, 50% en agua). Después de agitación durante 18 h la mezcla se concentró para dar 75 mg de un aceite incoloro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.51 (s, 1 H) 8.23 (d, J=1.95 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=1.95 Hz, 1 H) 7.06 - 7.42 (m, 6 H) 5.78 (s, 2 H) 4.62 (d, J=6.25 Hz, 2 H)

MS(APCI) m/e 277, 279 (M+H) $^+$ RT= 1.43 min (Método B)

15 N-Bencil-3-cloro-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina

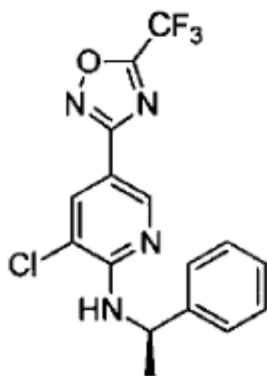
20 El producto crudo preparado en la etapa anterior (65 mg, 0.223 mmol) se disolvió en 5 mL de THF y se trató con anhídrido trifluoroacético (63 μ L, 0.44 mmol) y DIPEA (117 μ L, 0.67 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El tratamiento final extractivo con acetato de etilo/solución de bicarbonato de sodio ac. sat. seguido por purificación cromatográfica (Biotage Isolera Four, heptanos/acetato de etilo 100:0 a 80:20) da el producto deseado en la forma de una resina amarilla (66 mg, 0.186 mmol, 83% durante 2 etapas).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.99 (br s, 1 H) 7.32 - 7.22 (m, 5 H) 4.70 (br s, 2 H)

MS(APCI) m/e 355, 357 (M+H) $^+$ RT= 2.52 min (Método B)

Los Ejemplos 34 a 38 se prepararon en analogía al Ejemplo 33.

Ejemplo 34: (R)-3-cloro-N-(1-feniletil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina



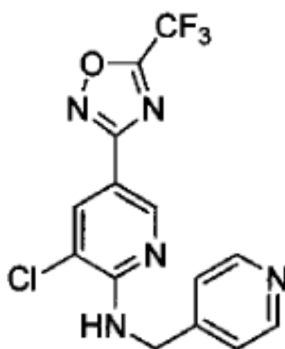
25

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.52 - 8.65 (m, 1 H) 8.11 (d, J=1.88 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=7.53 Hz, 2 H) 7.31 (t, J=7.62 Hz, 2 H) 7.16 - 7.24 (m, 1 H) 5.44 (quin, J=7.25 Hz, 1 H) 1.56 (d, J=7.15 Hz, 3 H)

MS(APCI) m/e 369, 371 (M+H) $^+$ RT= 2.65 min (Método B)

Ejemplo 35: 3-cloro-N-(piridin-4-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina

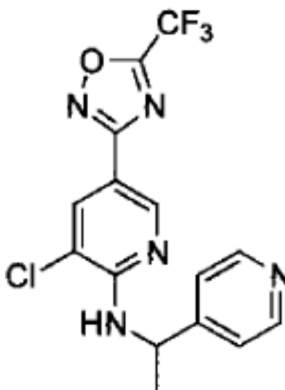
30



^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (d, $J=1.69$ Hz, 1 H) 8.47 (d, $J=4.52$ Hz, 2 H) 8.16 (d, $J=1.88$ Hz, 1 H) 8.10 (t, $J=5.93$ Hz, 1 H) 7.28 (d, $J=5.08$ Hz, 2 H) 4.69 (d, $J=6.02$ Hz, 2 H)

MS(APCI) m/e 356, 358 (M+H) $^+$ RT= 1.72 min (Método B)

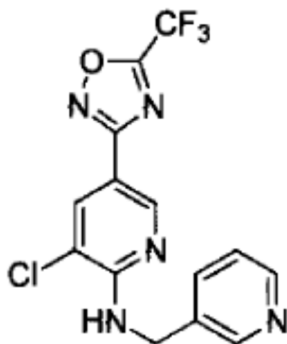
5 **Ejemplo 36:** 3-cloro-N-(1-(piridin-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina



^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.51 - 8.69 (m, 1 H) 8.48 (d, $J=5.65$ Hz, 2 H) 8.08 - 8.24 (m, 1 H) 7.70 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) 7.39 (d, $J=5.65$ Hz, 2 H) 5.39 (t, $J=7.15$ Hz, 1 H) 1.56 (d, $J=7.15$ Hz, 3 H)

MS(APCI) m/e 370, 372 (M+H) $^+$ RT= 1.77 min (Método B)

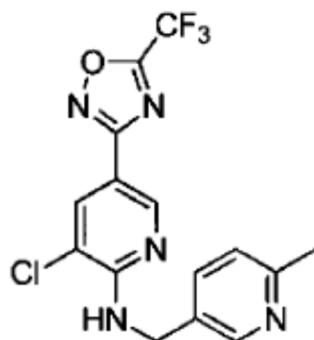
10 **Ejemplo 37:** 3-cloro-N-(piridin-3-il-metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina



^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.61 (d, $J=1.88$ Hz, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.43 (d, $J=3.39$ Hz, 1 H) 8.13 (d, $J=1.88$ Hz, 1 H) 8.08 (t, $J=6.02$ Hz, 1 H) 7.72 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.32 (dd, $J=7.72, 4.89$ Hz, 1 H) 4.69 (d, $J=6.02$ Hz, 2 H)

MS(APCI) m/e 356, 358 (M+H) $^+$ RT= 1.72 min (Método B)

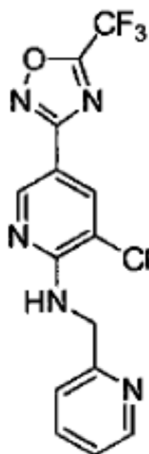
15 **Ejemplo 38:** 3-Cloro-N((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2- amina



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.61 (br. s, 1 H) 8.43 (br. s, 1 H) 8.12 (br. s, 1 H) 8.03 (br. s, 1 H) 7.61 (br. s, 1 H) 7.09 - 7.27 (m, 1 H) 4.64 (br. s, 2 H) 2.41 (br. s, 3 H)

5 MS(APCI) m/e 370, 372 (M+H) $^+$ RT= 1.81 min (Método B)

Ejemplo 39: 3-cloro-N-(piridin-2-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina



5-Cloro-6-((piridin-2-ilmetil)amino)nicotinonitrilo

10 Se agregaron cantidades catalíticas de acetato de paladio (II) (7.8 mg, 0.035 mmol) y BINAP racémico (23 mg, 0.035 mmol) para desgasificar tolueno (5 mL). Después de agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente se agregaron 5,6-dicloronicotinonitrilo (200 mg, 1.156 mmol) y 2-picoloilamina (166 μL , 1.619 mmol). Se continuó la agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente, luego se agregó carbonato de potasio (811 mg, 5.78 mmol) y la temperatura se elevó a 100°C durante 12 h. La suspensión oscura resultante se concentró i.V. y el material crudo se purificó mediante 15 cromatografía (Biotage Isolera Four, heptanos/acetato de etilo 100:0 a 60:40) para dar el producto deseado como una espuma amarilla (115 mg, 0.47 mmol, 41%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.51 (d, J=4.69 Hz, 1 H) 8.39 (d, J=1.95 Hz, 1 H) 8.07 - 8.21 (m, 2 H) 7.67 - 7.80 (m, 1 H) 7.25 (t, J=7.22 Hz, 2 H) 4.74 (d, J=5.86 Hz, 2 H)

MS(APCI) m/e 245 (M+H) $^+$ RT= 0.80 min (Método B)

5-Cloro-N'-hidroxi-6-((piridin-2-ilmetil)amino) nicotinimidamida

20 El nitrilo preparado anteriormente (100 mg, 0.409 mmol) se disolvió en 2 mL de EtOH y se trató a temperatura ambiente con un exceso de hidroxilamina (61 μL , 2.04 mmol, 50% en agua). Después de agitación la solución amarilla durante 12 h los volátiles se separaron para dejar un sólido blanco (100 mg, 0.360 mmol, 88%), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.51 (s, 1 H) 8.51 (d, $J=4.30$ Hz, 1 H) 8.22 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H) 7.65 - 7.77 (m, 1 H) 7.35 (t, $J=5.66$ Hz, 1 H) 7.16 - 7.29 (m, 2 H) 5.78 (s, 2 H) 4.69 (d, $J=5.47$ Hz, 2 H)

MS(APCI) m/e 356 (M+H) $^+$ RT= 1.75 min (Método B)

3-Cloro-N-(piridin-2-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina

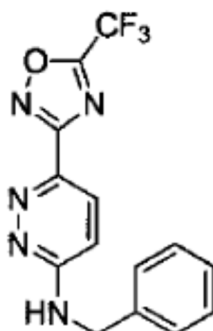
5 El compuesto preparado en la etapa previa (100 mg, 0.36 mmol) se disolvió en 2 mL de THF y se trató con anhídrido trifluoroacético (70 μL , 1.08 mmol). El frasco se colocó en un horno microondas y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El tratamiento final con acetato de etilo, agua y solución de bicarbonato proporciona después de concentración de las capas orgánicas i.V. el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía (Biotage Isolera Four, heptanos/acetato de etilo 100:0 a 65:35) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (15 mg, 0.042 mmol, 12% sobre 2 etapas).

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.60 (d, $J=1.69$ Hz, 1 H) 8.52 (d, $J=4.14$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=1.69$ Hz, 1 H) 8.00 (br. s., 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.23 - 7.31 (m, 2 H) 4.78 (d, $J=5.46$ Hz, 2 H)

MS(APCI) m/e 356 (M+H) $^+$ RT= 1.75 min (Método B)

Ejemplo 40: N-bencil-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridazin-3-amina

15



3-Cloro-6-yodopiridazina

20 Se disolvió dicloropiridazina (5.0 g, 32.9 mmol) en 24 mL 47% de ácido hidrídico. Se agregó yoduro de sodio (6.4 g, 42.8 mmol) y la mezcla se agitó a 40°C durante 24 h. La suspensión amarilla espesa se enfrió y se vertió sobre una mezcla de hielo picado (100 g) y solución de hidróxido de sodio conc. (30 mL). El producto se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se concentraron i.V. El residuo se tomó en una cantidad pequeña de éter de dietilo. El compuesto del título se puede cristalizar mediante la adición de éter de petróleo. Rendimiento: 6.50 g (27.0 mmol, 82%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.21 (d, $J=8.98$ Hz, 1 H) 7.68 (d, $J=8.98$ Hz, 1 H) MS(APCI) m/e 241, 243 (M+H) $^+$ RT= 1.02 min (Método B)

25 6-Cloropiridazina-3-carbonitrilo

30 3-Cloro-6-yodopiridazina (2.75 g, 11.44 mmol) se disolvió en 15 mL de acetonitrilo y se trató con cianuro de cobre (I) (2.05 g, 22.88 mmol). La mezcla se calentó en un horno microondas a 160°C durante 30 minutos. Se agregó la mezcla de reacción negra a 100 mL de diclorometano y se filtra a través de Hyflo. La concentración de la fase orgánica y purificación mediante cromatografía (Biotage Isolera Four, heptanos/diclorometano 100:0 a 30:70) proporciona el producto como un sólido blanco (1.21 g, 8.67 mmol, 76%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.46 (d, $J=8.98$ Hz, 1 H) 8.28 (d, $J=8.98$ Hz, 1 H)

MS(APCI) m/e 138, 140 (M+H) $^+$ RT= 0.58 min (Método B)

6-(Bencilamino)piridazina-3-carbonitrilo

35 6-Cloropiridazina-3-carbonitrilo (0.72 g, 5.16 mmol) se tomó en 17 mL de acetonitrilo y se agregaron bromuro de bencilo (0.75 mL, 6.86 mmol) y DIPEA (1.8 mL, 10.3 mmol). La mezcla se calentó en un horno microondas durante 30

minutos a 20°C. El tratamiento final de la solución ligeramente naranja con agua/acetato de etilo proporciona un sólido naranja que se purificó mediante cromatografía (Biotage Isolera Four, heptanos/acetato de etilo 100:0 a 60:40) proporciona el producto como un sólido blanco (640 mg, 4.00 mmol, 77%).

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.32 (br. s, 1 H) 7.73 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H) 7.30 - 7.43 (m, 4 H) 7.22 - 7.30 (m, 1 H) 6.94 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H) 4.65 (br. s, 2 H)

MS(APCI) m/e 211 (M+H) $^+$ RT= 1.77 min (Método B)

6-(Bencilamino)-N'-hidroxipiridazina-3-carboximidamida

10 6-(Bencilamino)piridazina-3-carbonitrilo (340 mg, 1.62 mmol) se disolvió en 15 mL de EtOH y se trató a temperatura ambiente con un exceso de hidroxilamina (1.0 mL, 17 mmol, 50% en agua). La agitación de la solución a temperatura ambiente se llevó gradualmente a una suspensión blanca. Se completó la conversión después de 5 h. La suspensión blanca se filtró y se secó i.V. Rendimiento: 335 mg (1.35 mmol, 83%) de un sólido blanco.

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.83 (s, 1 H) 7.66 (t, $J=5.45$ Hz, 1 H) 7.61 (d, $J=9.49$ Hz, 1 H) 7.29 - 7.38 (m, 4 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 6.87 (d, $J=9.49$ Hz, 1 H) 5.81 (br. s, 2 H) 4.59 (d, $J=5.85$ Hz, 2 H)

MS(APCI) m/e 244 (M+H) $^+$ RT= 0.85 min (Método B)

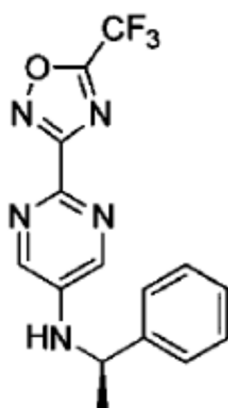
15 N-Bencil-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridazin-3-amina

20 El producto preparado en la etapa anterior (200 mg, 0.82 mmol) se disolvió en 4 mL de piridina y se trató con anhídrido trifluoroacético (0.7 mL, 5.0 mmol) que resultó en una reacción vigorosa. La mezcla se agitó durante 30 minutos en un horno microondas a 90°C, seguido por el tratamiento final con agua/solución de bicarbonato de sodio sat. y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (Biotage Isolera Four, heptanos/acetato de etilo 100:0 a 70:30) para dar el producto deseado en la forma de un sólido blanco (78 mg, 0.243 mmol, 30%).

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.17 (br. s, 1 H) 7.89 (d, $J=9.41$ Hz, 1 H) 7.37 - 7.42 (m, 2 H) 7.32 - 7.37 (m, 2 H) 7.24 - 7.29 (m, 1 H) 7.03 (d, $J=9.41$ Hz, 1 H) 4.64 - 4.74 (m, 2 H) MS(APCI) m/e 322 (M+H) $^+$ RT= 1.87 min (Método B)

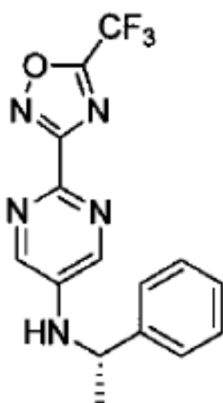
25 Ejemplos 41 a 43 se prepararon en analogía al Ejemplo 40.

Ejemplo 41: (R)-N-(1-Feniletil)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-5-amina



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.48 (d, $J=8.91$ Hz, 1 H) 7.83 (d, $J=8.91$ Hz, 1 H) 7.26-7.38 (m, 5 H) 5.91 (q, $J=6.94$ Hz, 1 H) 1.54 - 1.72 (m, 3 H) MS(APCI) m/e 336 (M+H) $^+$ RT= 2.37 min (Método B)

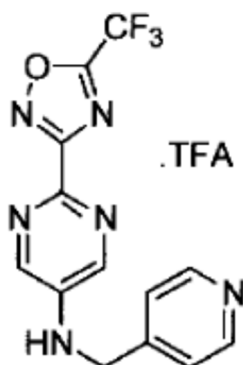
30 **Ejemplo 42:** (S)-N-(1-Feniletil)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-5-amina



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.48 (d, $J=8.91$ Hz, 1 H) 7.83 (d, $J=8.91$ Hz, 1 H) 7.26-7.38 (m, 5 H) 5.91 (q, $J=6.94$ Hz, 1 H) 1.54 - 1.72 (m, 3 H)

MS(APCI) m/e 336 (M+H) $^+$ RT= 2.35 min (Método B)

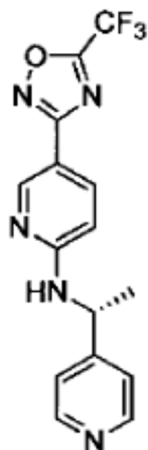
- 5 **Ejemplo 43:** N-(Piridin-4-ilmetil)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-5-amina (sal de TFA)



^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.74 (d, $J=4.89$ Hz, 2 H) 8.41 (br. s, 1 H) 7.92 - 8.03 (m, 1 H) 7.79 (d, $J=5.08$ Hz, 2 H) 7.17 (d, $J=9.22$ Hz, 1 H) 4.90 (d, $J=5.46$ Hz, 2 H)

MS(APCI) m/e 323 (M+H) $^+$ RT= 1.34 min (Método B)

- 10 **Ejemplo 44:** (R)-N-(Piridin-4-il)etil)-5-(5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina



(R)-6-((1-(piridin-4-il)etil)amino)nicotinonitrilo

5 Se agregó (R)-1-(Piridin-4-il)etanamina (500 mg, 2.56 mmol) a una mezcla de 6-cloronicotinonitrilo (300 mg, 2.165 mmol), carbonato de potasio (1.20 g, 8.7 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) (25 mg, 0.13 mmol) en 10 mL de DMF. El frasco de reacción se colocó en un horno microondas y se agitó durante 18 h a 120°C. El control de reacción de la suspensión roja mostró rotación completa. La mezcla se enfrió, se eliminó el DMF i.V. y el residuo se distribuyó entre acetato de etilo y agua. La evaporación de las capas orgánicas proporciona el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía (Biotage Isolera Four, heptanos/acetato de etilo 100:0 a 70:30) para dar el producto puro en la forma de a red-brown solid (129 mg, 0.575 mmol, 27%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.44 - 8.53 (m, 2 H) 8.32 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 8.14 (d, $J=7.34$ Hz, 1 H) 7.71 (dd, $J=8.93, 2.32$ Hz, 1 H) 7.34 (m, 2 H) 6.52 - 6.73 (br. d., 1 H) 5.10 (br. m., 1 H) 1.45 (d, $J=7.10$ Hz, 3 H)

10 MS(APCI) m/e 225 (M+H) $^+$ RT=0.51 min (Método B)

(R)-N'-Hidroxi-6-((1-(piridin-4-il)etil)amino)nicotinimidamida

15 El intermedio preparado anteriormente (90 mg, 0.36 mmol) se disolvió en 4 mL de EtOH y se trató a temperatura ambiente con un exceso de hidroxilamina (0.22 mL, 3.6 mmol, 50% en agua). Después de agitación la solución durante la noche a temperatura ambiente la solución se concentró i.V. Rendimiento: 100 mg (0.35 mmol, 99%) de un sólido blancuzco.

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.35 (s, 1 H) 8.46 (d, $J=4.71$ Hz, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 7.61 (d, $J=8.66$ Hz, 1 H) 7.30-7.37 (m, 3 H) 6.50 (d, $J=8.66$ Hz, 1 H) 5.64 (br. s., 2 H) 5.02 (t, $J=6.87$ Hz, 1 H) 1.42 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H).

MS(APCI) m/e 258 (M+H) $^+$ RT=0.18 min (Método B)

R)-N-(Piridin-4-il)etil)-5-(5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina

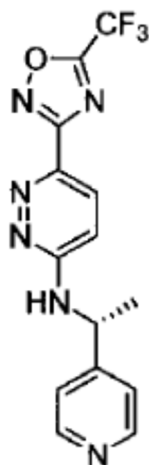
20 Una solución del compuesto preparado en la última etapa (40 mg, 0.155 mmol) en 2 mL de THF se trató con 110 μL (0.77 mmol) anhídrido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía (Biotage Isolera Four, diclorometano/metanol 100:0 a 95:5) para dar el producto después de lavado con éter de dietilo como un sólido blancuzco (140 mg, 0.392 mmol, 90%).

25 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.77 (d, $J=6.21$ Hz, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 8.19 (d, $J=6.59$ Hz, 1 H) 8.01 (dd, $J=8.85, 2.26$ Hz, 1 H) 7.90 (d, $J=6.02$ Hz, 2 H) 6.81 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 5.22 - 5.34 (m, 1 H) 1.52 (d, $J=6.96$ Hz, 3 H)

MS(APCI) m/e 336 (M+H) $^+$ RT= 1.59 min (Método B)

Se preparó el Ejemplo 45 en analogía al Ejemplo 40.

Ejemplo 45: (R)-N-(1-(Piridin-4-il)etil)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridazin-3-amina



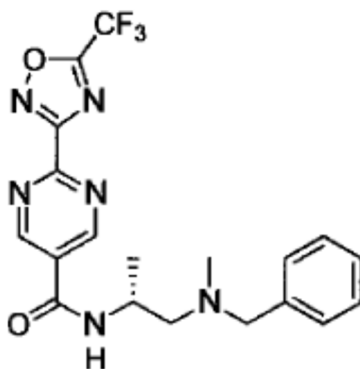
30

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.49 (d, $J=5.83$ Hz, 2 H) 8.19 (br. d., 1 H) 7.88 (d, $J=9.41$ Hz, 1 H) 7.39 (d, $J=5.83$ Hz, 2 H) 7.04 (d, $J=9.41$ Hz, 1 H) 5.25 (br. m., 1 H) 1.51 (d, $J=6.96$ Hz, 3 H)

MS(APCI) m/e 337 (M+H)⁺ RT= 1.33 min (Método B)

Se preparó el Ejemplo 46 en analogía al Ejemplo 26.

Ejemplo 46: (R)-N-(-(bencilo(metil)amino)propan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida

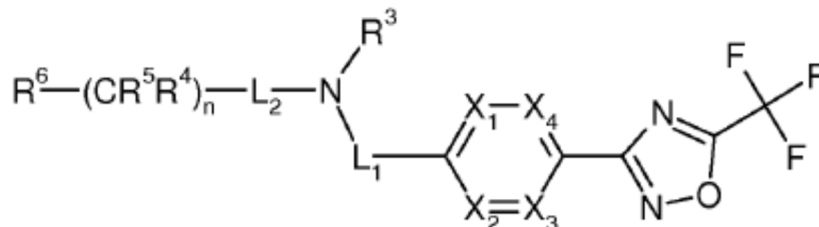


- 5 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, registrado a 100° C para evitar ver señales para los rotámeros individuales) δ ppm 9.39 (s, 1 H) 9.36 (s, 1 H) 8.85 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=3.30 Hz, 2 H) 7.42 (dd, J=3.91, 1.59 Hz, 3 H) 4.47 - 4.73 (m, 1 H) 4.36 (d, J=13.08 Hz, 1 H) 4.22 (d, J=13.08 Hz, 1 H) 3.28 (dd, J=12.96, 9.05 Hz, 1 H) 3.17 (dd, J=13.00, 9.00 Hz, 1 H) 2.75 (s, 3H) 1.31 (d, J=6.60 Hz, 3 H)

MS(APCI) m/e 421 (M+H)⁺ RT= 1.65 min (Método B)

REIVINDICACIONES

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



(I)

en la que

- 5 X_1 representa N o CR¹;
 X_2 representa N o CR²;
 X_3 representa N o CH;
 X_4 representa N o CH;
- y en la que por lo menos uno de X_1 , X_2 , X_3 y X_4 es N y no más de dos de X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son N;
- 10 R^1 y R^2 independientemente representan hidrógeno, cloro o alquilo C₁₋₃;
 L_1 y L_2 independientemente representan un enlace o -C(=O)-;
 R^3 representa hidrógeno o alquilo C₁₋₃;
n representa 0, 1, 2 o 3;
- R^4 y R^5 independientemente en cada ocurrencia representan hidrógeno, fluoro o alquilo C₁₋₃;
- 15 R^6 representa hidrógeno, hidroxí, fluoro, -NR⁷R⁸, fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos individualmente seleccionados de N, O y S y en el que dicho fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de R⁹;
- R^7 y R^8 independientemente representan hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o bencilo en el que el anillo benceno se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de R⁹; y R⁹
- 20 representa ciano, amino, halógeno, hidroxí, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, halógeno alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alcóxicarbonilo C₁₋₄, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C₁₋₄, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo C₁₋₄ o alcóxicarbonilamino C₁₋₄.
- 25 2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ y R² independientemente representan hidrógeno o cloro.
3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o Reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L₂ representa un enlace.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ representa hidrógeno o metilo.
- 30 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n representa 0, 1 o 2.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ y R⁵ independientemente en cada ocurrencia representan hidrógeno o alquilo C₁₋₃.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁶ representa fenilo o un heteroarilo de 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos individualmente seleccionados de N, O y S y en el que dicho fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de R⁹.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁶ representa NR⁷R⁸.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁹ representa ciano, amino, halógeno, hidroxilo o alquilo C₁₋₃.
10. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que se selecciona de:
- N-(5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirazin-2-il)acetamida;
- 4-Ciano-N-(5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirazin-2-il)benzamida;
- N-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- 15 N-bencilo-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- N-((2-cloropiridin-4-il)metil)-N-metil-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- N-(piridin-4-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- N-(1-feniletil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- 20 N-(1-(piridin-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- N-(piridin-3-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- N-((6-metilpiridin-2-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- N-(1-feniletil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- N-(1-fenilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- 25 N-metil-N-(2-(piridin-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- N-(1-(piridin-4-il)propil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- N-(1-(2-metilpiridin-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- N-metil-N-((2-metilpiridin-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;
- 30 N-(1-hidroxiopropan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;
- N-(1-(bencilo(metil)amino)propan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;
- N-(1-(dietilamino)-3-metilbutan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;
- N-(1-(dietilamino)propan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;
- N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolinamida;

- 3-cloro-N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolinamida;
 N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidina-5-carboxamida;
 N-bencilo-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-amina;
 N-bencilo-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- 5 N-(1-feniletíl)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
 N-(piridin-3-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
 N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
 N-bencilo-3-cloro-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
 3-cloro-N-(1-feniletíl)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- 10 3-cloro-N-(piridin-4-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
 3-cloro-N-(1-(piridin-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
 3-cloro-N-(piridin-3-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
 3-Cloro-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
 3-cloro- N-(piridin-2-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
- 15 N-bencilo-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridazin-3-amina;
 N-(1-Feniletíl)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-5-amina;
 N-(Piridin-4-ilmetil)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-5-amina;
 N-(Piridin-4-il)etil)-5-(5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
 N-(1-(Piridin-4-il)etil)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridazin-3-amina;
- 20 N-(1-(bencilo(metil)amino)propan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
11. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que se selecciona de:
- (R)-N-(1-feniletíl)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
 (R)-N-(1-fenilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-amina;
- 25 (R)-N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;
 (R)-N-(1-(bencilo(metil)amino)propan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;
 (R)-N-(1-(dietilamino)-3-metilbutan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;
 (R)-N-(1-(dietilamino)propan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;
 (R)-N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolinamida;
- 30 (R)-3-cloro-N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolinamida;
 (R)-N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidina-5-carboxamida;

(R)-3-cloro-N-(1-feniletil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;

(R)-N-(1-Feniletil)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-5-amina;

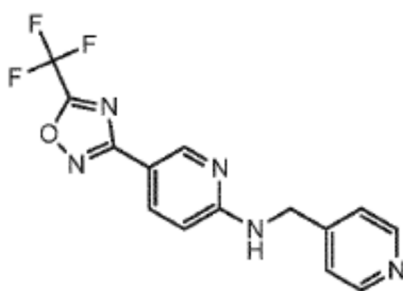
(R)-N-(Piridin-4-il)etil)-5-(5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;

(R)-N-(1-(Piridin-4-il)etil)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridazin-3-amina;

5 (R)-N-(1-(bencilo(metil)amino)propan-2-il)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es N-(piridin-4-ilmetil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina y tiene la siguiente estructura



10 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente farmacéutico activo en asociación con por lo menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

15 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de neurodegeneración, atrofia muscular o síndrome metabólico.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de atrofia muscular.

20 17. Una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda sustancia de fármaco, para administración simultánea o secuencial.