

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 806 873**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.05.2017 PCT/IB2017/053068**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.12.2017 WO17208115**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2017 E 17728272 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 3464282**

54 Título: **Piridinas sustituidas con heteroarilo y métodos de uso**

30 Prioridad:

03.06.2016 US 201662345315 P

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

18.02.2021

73 Titular/es:

**ABBVIE OVERSEAS S.À R.L. (50.0%)
26 Boulevard Royal
2449 Luxembourg, LU y
GALAPAGOS NV (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ALTENBACH, ROBERT J.;
BOGDAN, ANDREW;
COTI, GHJUVANNI PETRU DIUNISU;
COWART, MARLON D.;
GRESZLER, STEPHEN N;
KELGTERMANS, HANS;
KYM, PHILIP R.;
VAN DER PLAS, STEVEN EMIEL y
WANG, XUEQING**

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 806 873 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

Piridinas sustituidas con heteroarilo y métodos de uso

5 Antecedentes de la invención

Campo técnico

10 La invención se refiere a compuestos de piridina sustituidos que son moduladores de la proteína del Regulador de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR), que son útiles en el tratamiento de las enfermedades y afecciones mediadas y moduladas por el CFTR. La invención también se refiere a las composiciones que contienen los compuestos de la invención, los procesos para su preparación y los métodos de tratamiento que los usan.

15 Descripción de Tecnología Relacionada

Los transportadores ABC son una familia de proteínas transportadoras de membrana homólogas que regulan el transporte de una amplia variedad de agentes farmacológicos (por ejemplo, fármacos, xenobióticos, aniones, etc.) que se unen y usan trifosfato de adenosina celular (ATP) para sus actividades específicas. Se descubrió que algunos de estos transportadores defienden las células cancerosas malignas contra los agentes quimioterapéuticos, por la actuación como proteínas de resistencia a múltiples fármacos (como la glicoproteína MDR1-P o la proteína de resistencia a múltiples fármacos, MRP 1). Hasta ahora, se han identificado 48 transportadores ABC, agrupados en 7 familias en función de su identidad y función de secuencia.

25 Los transportadores ABC proporcionan protección contra los compuestos ambientales nocivos al regular una variedad de funciones fisiológicas importantes dentro del cuerpo y, por lo tanto, representan importantes potenciales objetivos farmacológicos para el tratamiento de enfermedades asociadas con defectos del transportador, el transporte celular de drogas hacia el exterior y otras enfermedades en las que la modulación de la actividad del transportador ABC puede ser beneficiosa.

30 El canal de aniones mediado por cAMP/ATP, CFTR, es un miembro de la familia de los transportadores ABC comúnmente asociado con enfermedades, que se expresa en una variedad de tipos de células, que incluye las células epiteliales absorbentes y secretoras, donde regula el flujo de aniones a través de la membrana, así como la actividad de otros canales iónicos y proteínas. La actividad del CFTR en las células epiteliales es esencial para el mantenimiento del transporte de electrolitos en todo el cuerpo, que incluye el tejido respiratorio y digestivo (Quinton, P.M., 1990. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport. FASEB J. 4, 2709-2717).

35 El gen que codifica el CFTR ha sido identificado y secuenciado (Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.C., 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245, 1073-1080). El CFTR comprende aproximadamente 1480 aminoácidos que codifican una proteína formada por una repetición en tándem de dominios transmembrana, cada uno de los cuales contiene seis hélices transmembrana y un dominio de unión a nucleótidos. El par de dominios transmembrana está unido por un dominio grande, polar, regulador (R) con múltiples sitios de fosforilación que regulan la actividad del canal y el tráfico celular.

45 La fibrosis quística (CF) es provocada por un defecto en este gen que induce las mutaciones en el CFTR. La fibrosis quística es la enfermedad genética fatal más común en humanos y afecta al -0,04 % de los individuos blancos (Bobadilla, J.L., Macek, M., Jr, Fine, J.P., Farrell, P.M., 2002. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations- correlation with incidence data and application to screening. Hum. Mutat. 19, 575-606. doi:10.1002 / humu.10041), por ejemplo, en los Estados Unidos, aproximadamente uno de cada 2500 bebés se ve afectado, y hasta 10 millones de personas portan una sola copia del gen defectuoso sin efectos nocivos aparentes; además, los sujetos con una sola copia del gen exhiben una mayor resistencia al cólera y a la deshidratación resultante de la diarrea. Este efecto podría explicar la frecuencia relativamente alta del gen CF dentro de la población.

55 En contraste, las personas con dos copias del gen asociado con la CF sufren los efectos debilitantes y fatales de la CF, que incluyen las infecciones pulmonares crónicas.

60 En pacientes con fibrosis quística, las mutaciones en el CFTR epitelial respiratorio endógeno no confieren permeabilidad al cloruro y al bicarbonato a las células epiteliales en los pulmones y otros tejidos, lo que conduce a una reducción de la secreción de aniones apicales y la interrupción del transporte de iones y fluidos. Esta disminución en el transporte de aniones provoca una acumulación mejorada de mucosidad y agentes patógenos en el pulmón que desencadena infecciones microbianas que finalmente provocan la muerte en los pacientes con CF.

65 Más allá de la enfermedad respiratoria, los pacientes con CF también sufren problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que provocan la muerte si no se tratan. Además, las mujeres con fibrosis quística sufren de disminución de la fertilidad, mientras que los hombres con fibrosis quística son infértiles.

Se ha identificado una variedad de mutaciones que causan la enfermedad a través del análisis de secuencia del gen CFTR de los cromosomas con CF (Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.C., 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 245, 1073-1080). La $\Delta F508$ -CFTR, la mutación más común de la CF (presente en al menos 1 alelo en el -90 % de los pacientes con CF) y que ocurre en aproximadamente el 70 % de los casos de fibrosis quística, contiene una sola deleción del aminoácido fenilalanina 508. Esta eliminación evita que la proteína nascente se pliegue correctamente, la cual a su vez no puede salir del retículo endoplásmico (ER) y el tráfico a la membrana plasmática, y luego se degrada rápidamente. Como resultado, el número de canales presentes en la membrana es mucho menor que en las células que expresan el CFTR de tipo salvaje. Además del tráfico deficiente, la mutación da como resultado una activación defectuosa del canal. De hecho, incluso si se permite que la $\Delta F508$ -CFTR alcance la membrana plasmática celular mediante rescate a baja temperatura (27 °C) donde puede funcionar como un canal de cloruro activado por AMPc, su actividad disminuye significativamente en comparación con el WT-CFTR (Pasyk, E.A., Foskett, J.K., 1995. Mutant ($\Delta F508$) Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Cl-Channel Is Functional When Retained in Endoplasmic Reticulum of Mammalian Cells. *J. Biol. Chem* 270, 12347-12350).

También se han identificado otras mutaciones con menor incidencia que alteran la regulación del canal o la conductancia del canal. En el caso de los mutantes de regulación del canal, la proteína mutada se trafica adecuadamente y se localiza en la membrana plasmática, pero no puede activarse o no puede funcionar como un canal de cloruro (por ejemplo, mutaciones sin sentido ubicadas dentro de los dominios de unión a nucleótidos), ejemplos de estas mutaciones son G551D, G178R y G1349D. Las mutaciones que afectan la conductancia del cloruro tienen una proteína CFTR que se trafica correctamente hacia la membrana celular pero que genera un flujo reducido de cloruro (por ejemplo, mutaciones sin sentido ubicadas dentro del dominio que abarca la membrana), ejemplos de estas mutaciones son R117H y R334W.

Además de la fibrosis quística, la modulación de la actividad del CFTR puede ser beneficiosa para otras enfermedades no provocadas directamente por las mutaciones en el CFTR, tales como, por ejemplo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), la enfermedad del ojo seco y el síndrome de Sjogren.

La COPD se caracteriza por una limitación progresiva y no reversible del flujo de aire, que se debe a hipersecreción de moco, bronquiolitis y enfisema. Un posible tratamiento de la hipersecreción de moco y la depuración mucociliar alterada que es común en la COPD podría consistir en el uso de activadores del mutante del CFTR o de tipo salvaje. En particular, el aumento de la secreción de aniones a través del CFTR puede facilitar el transporte de fluidos al líquido de la superficie de las vías respiratorias para hidratar el moco y optimizar la viscosidad del fluido periciliar. El aclaramiento mucociliar mejorado resultante ayudaría a reducir los síntomas asociados con la COPD.

La enfermedad del ojo seco se caracteriza por una disminución en la producción de lágrimas y perfiles anormales de lípidos, proteínas y mucinas en la película lagrimal. Muchos factores pueden provocar la enfermedad del ojo seco, algunos de los cuales incluyen la edad, la artritis, la cirugía ocular Lasik, las quemaduras químicas/térmicas, los medicamentos, las alergias y las enfermedades, tales como la fibrosis quística y el síndrome de Sjogren. El aumento de la secreción de aniones a través del CFTR podría mejorar el transporte de líquidos desde las células endoteliales corneales y las glándulas secretoras que rodean el ojo, y eventualmente mejorar la hidratación corneal, lo que ayuda así a aliviar los síntomas asociados con la enfermedad del ojo seco. El síndrome de Sjogren es una enfermedad autoinmune donde el sistema inmunitario daña las glándulas productoras de humedad en todo el cuerpo, incluidos los ojos, la boca, la piel, el tejido respiratorio, el hígado, la vagina y el intestino. Los síntomas resultantes incluyen ojo seco, boca y vagina, así como también enfermedad pulmonar. El síndrome de Sjogren también se asocia con artritis reumatoide, lupus sistémico, esclerosis sistémica y polimiositis/dermatomiositis. Se cree que la causa de la enfermedad radica en el tráfico defectuoso de proteínas, para lo cual las opciones de tratamiento son limitadas. Como consecuencia, la modulación de la actividad del CFTR puede ayudar a hidratar los diversos órganos y ayudar a elevar los síntomas asociados.

Además de la CF, se ha demostrado que el tráfico defectuoso de proteínas inducido por la $\Delta F508$ -CFTR es la base subyacente de una amplia gama de otras enfermedades, en particular enfermedades en donde el funcionamiento defectuoso del retículo endoplásmico (ER) puede prevenir a la proteína CFTR salir del EP, y/o la proteína mal plegada se degrada (Morello, J.-P., Bouvier, M., Petaja-Repo, U.E., Bichet, D.G., 2000. Pharmacological chaperones: a new twist on receptor folding. *Trends Pharmacol. Sci.* 21, 466-469. doi:10.1016/S0165-6147(00)01575-3; Shastry, B.S., 2003. Neurodegenerative disorders of protein aggregation. *Neurochem. Int.* 43, 1-7. doi:10.1016/S0197-0186(02)00196-1; Zhang, W., Fujii, N., Naren, A.P., 2012. Recent advances and new perspectives in targeting CFTR for therapy of cystic fibrosis and enterotoxin-induced secretory diarrheas. *Future Med. Chem.* 4, 329-345. doi:10.4155/fmc.12.1).

Un número de enfermedades genéticas están asociadas con un procesamiento defectuoso del ER equivalente al defecto observado con el CFTR en la CF, tal como la glucanosis CDG tipo 1, el enfisema hereditario (α -1-antitripsina (variante PiZ)), el hipertiroidismo congénito, la osteogénesis imperfecta (Tipo I, II o IV procolágeno), la hipofibrinogenemia hereditaria (fibrinógeno), la deficiencia de ACT (α -1-anticimotripsina), la diabetes insípida (DI), la DI neurohipofisaria (receptor de hormona vasopresina N2), la DI nefrogénica (acuaporina II), el síndrome Charcot-Marie Tooth (proteína 22 de mielina periférica), la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, las enfermedades

neurodegenerativas tal como la enfermedad de Alzheimer (APP y presenilinas), la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tal como la enfermedad de Huntington, la ataxia espinocerebelosa tipo I, la atrofia muscular espinal y bulbar, la dentatorubro-pálidoluisiana y la distrofia miotónica, tales como las encefalopatías espongiiformes, tal como la enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob (defecto del procesamiento de la proteína priónica), la enfermedad de Fabry (α -galactosidasa lisosómica A), el síndrome de Straussler-Scheinker, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), la enfermedad del ojo seco y el síndrome de Sjogren.

Además de la regulación positiva de la actividad del CFTR, la reducción de la secreción de aniones por los moduladores del CFTR puede ser beneficiosa para el tratamiento de las diarreas secretoras, en las cuales el transporte epitelial de agua aumenta dramáticamente como resultado del transporte de cloruro activado por secretagogos. El mecanismo implica la elevación de cAMP y la estimulación del CFTR.

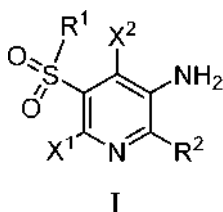
Independientemente de la causa, el transporte excesivo de cloruro se observa en todas las diarreas, y produce deshidratación, acidosis, problemas de crecimiento y muerte. Las diarreas agudas y crónicas siguen siendo un problema médico importante en todo el mundo, y son un factor importante en la desnutrición, lo que conduce a la muerte de niños menores de cinco años (5 000 000 muertes/año). Además, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica (IBD) y/o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS), la diarrea es una afección peligrosa.

En consecuencia, existe la necesidad de nuevos compuestos capaces de modular el CFTR. En particular, la presente invención describe los compuestos que pueden actuar como moduladores del CFTR para el tratamiento de la fibrosis quística. La presente invención también proporciona los métodos para la preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para el tratamiento de la fibrosis quística mediante la administración de los compuestos de la invención.

El documento WO2016/193812 (publicado después de la fecha de prioridad reivindicada) describe las piridinas sustituidas que incluyen los sustituyentes sulfonilo, amino y amida que son útiles en el tratamiento de la fibrosis quística.

Resumen

En un aspecto, la invención proporciona los compuestos de Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



en donde

X¹ y X² se seleccionan independientemente de

H;
halo;
C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo;
C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de

-OH;
C₁₋₄ alcoxi; o
.NR^{8A}R^{8B};

-NR^{9A}R^{9B};
ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados; fenoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados; o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;

R¹ es

C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de

-OH;
C₁₋₄ alcoxi; o

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N;

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁴ independientemente seleccionados;
 heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido a N que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S, en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;
 heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido a N que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, fusionado a un fenilo, en donde el heterociclo monocíclico y el fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;
 C₃₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados; o -NR⁶R⁷;

R² es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³ independientemente seleccionados;
 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de

C₃₋₇ cicloalquilo; en donde el C₃₋₇ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;
 heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;
 fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados; C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de C₃₋₇ cicloalquilo, halo o -OCH₃;
 -OR¹¹;
 -OH;
 halo;
 -CN;
 -OC(O)R¹⁰;
 -OS(O)₂OH;
 -NHC(=S)R¹¹; o
 -OP(O)(OH)(OH);

-C(O)NH₂;
 fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados; heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;
 C₃₋₇ cicloalquilo; en donde el C₃₋₇ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados; y
 heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;

cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

halo;
 C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo; y
 C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo;

cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

-OH;
 halo;
 C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de C₁₋₄ alcoxi, halo o -OH; y
 C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo;

R⁶ es H, C₁₋₄ alquilo o C₃₋₇ cicloalquilo en donde el C₃₋₇ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;

R⁷ es

- C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de
- 5 halo;
fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de
- halo;
C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo; o
C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo;
- 10 C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo; o heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;
- 15 cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en
- H; y
C₁₋₄ alquilo;
- 20 R^{9a} y R^{9b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
- H;
C₁₋₄ alquilo; y
C₃₋₇ cicloalquilo; y
- 25 cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en
- C₁₋₆ alquilo; y
fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;
- 30 cada R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en
- 35 heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;
heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;
- 40 C₃₋₇ cicloalquilo; en donde el C₃₋₇ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados; y
fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados; y
- 45 cada R^A se selecciona independientemente del grupo que consiste en
- CN,
halo;
C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo; y
C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo.
- 50

Otro aspecto de la invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un portador farmacéutico. Tales composiciones pueden administrarse como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o prevención de afecciones y trastornos relacionados con la actividad del Regulador de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística. En un aspecto particular, las composiciones farmacéuticas pueden comprender adicionalmente ingredientes terapéuticamente activos adicionales adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la invención. En un aspecto más particular, el ingrediente terapéuticamente activo adicional es un agente para el tratamiento de la fibrosis quística.

60 Además, los compuestos de la invención, útiles en las composiciones farmacéuticas y los métodos de tratamiento descritos en la presente descripción, son farmacéuticamente aceptables tal como se preparan y usan.

Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar o prevenir afecciones y trastornos relacionados con la actividad del Regulador de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística en mamíferos. Más particularmente, pueden usarse para tratar o prevenir afecciones y trastornos relacionados con la fibrosis quística, el síndrome de Sjögren, la insuficiencia pancreática, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la enfermedad obstructiva crónica

de las vías respiratorias. Por consiguiente, los compuestos y composiciones de la invención son útiles como un medicamento para tratar o prevenir la enfermedad modulada por el Regulador de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística.

5 Los compuestos, las composiciones que comprenden los compuestos, los métodos para preparar los compuestos y los métodos para tratar o prevenir afecciones y trastornos mediante la administración de los compuestos se describen adicionalmente en la presente descripción.

10 En un aspecto particular, los compuestos de la invención se proporcionan para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística. En un aspecto particular, los compuestos de la invención se proporcionan para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística provocada por las mutaciones de clase I, II, III, IV, V y/o VI.

15 La presente invención también proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un portador farmacéutico adecuado para uso en la medicina. En un aspecto particular, la composición farmacéutica es para uso en el tratamiento de la fibrosis quística.

Estos y otros objetos de la invención se describen en los siguientes párrafos. No debe considerarse que estos objetos reducen el alcance de la invención.

20 Descripción detallada de la invención

En la presente descripción se describen los compuestos de Fórmula I,



35 en donde X¹, X², R¹ y R² se definieron anteriormente en el Resumen y más abajo en la Descripción Detallada. Además, también se incluyen composiciones que comprenden tales compuestos y métodos para tratar afecciones y trastornos que usan tales compuestos y composiciones.

40 Los compuestos incluidos en la presente descripción pueden contener una o más variables que se producen más de una vez en cualquier sustituyente o en las fórmulas de la presente descripción. La definición de una variable en cada ocurrencia es independiente de su definición en otra ocurrencia. Además, las combinaciones de sustituyentes son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que pueden aislarse de una mezcla de reacción.

Definiciones

45 Como se usa en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado que se presenta más abajo:

50 El término "alcoxi", como se usa en la presente descripción, quiere decir un grupo alquilo, como se definió en la presente descripción, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi. En algunos casos, el número de átomos de carbono en un resto alcoxi se indica mediante el prefijo "C_{x-y}", en donde x es el mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el sustituyente. Así, por ejemplo, "C₁₋₆ alcoxi" quiere decir un sustituyente alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y "C₁₋₄ alcoxi" quiere decir un sustituyente alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

55 El término "alquilo", como se usa en la presente descripción, quiere decir un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado saturado. En algunos casos, el número de átomos de carbono en un resto alquilo se indica mediante el prefijo "C_{x-y}", en donde x es el mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el sustituyente. Así, por ejemplo, "C₁₋₆ alquilo" quiere decir un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y "C₁₋₄ alquilo" quiere decir un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1-etilpropilo y 1,2,2-trimetilpropilo.

65 El término "C₃₋₇ cicloalquilo" como se usa en la presente descripción, quiere decir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido a menos que se indique de cualquier otra manera.

El término "C₃₋₆ cicloalquilo" como se usa en la presente descripción, quiere decir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido a menos que se indique de cualquier otra manera.

El término "C₄₋₆ cicloalquilo", como se usa en la presente descripción, quiere decir ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido a menos que se indique de cualquier otra manera.

El término "halo" o "halógeno", como se usa en la presente descripción, quiere decir cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I) y flúor (F).

El término "heterociclo monocíclico" o "heterocíclico monocíclico", como se usa en la presente descripción, quiere decir un anillo carbocíclico monocíclico completamente saturado de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros en donde se reemplaza uno o más átomos del anillo de carbono por un heteroátomo que se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, N y S. Los heterociclos monocíclicos de 3 y 4 miembros tienen un átomo de anillo de carbono reemplazado por un heteroátomo que se selecciona del grupo que consiste en O, N y S. Los heterociclos monocíclicos de 5, 6, 7 y 8 miembros pueden tener uno, dos o tres átomos de carbono que no están sustituidos por heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos de heterociclos monocíclicos de cinco miembros incluyen los que contienen en el anillo: 1 O; 1 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S y 1 N; 1 S y 2 N; 1 O y 1 N; o 1 O y 2 N. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocíclicos monocíclicos de 5 miembros incluyen el 1,3-dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, dihidrotienilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, imidazolinilo, isoxazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolinilo, 2-pirrolinil, 3-pirrolinilo, tiazolinilo y tiazolidinilo. Los ejemplos de heterocíclico monocíclico de seis miembros incluyen los que contienen en el anillo: 1 O; 2 O; 1 S; 2 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S, 1 O y 1 N; 1 S y 1 N; 1 S y 2 N; 1 S y 1 O; 1 S y 2 O; 1 O y 1 N; y 1 O y 2 N. Los ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos de 6 miembros incluyen el tetrahidropirranilo, dihidropirranilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-ditianilo, hexahidropirimidina, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiopirranilo, tiomorfolinilo, tioxanilo y tritiano. Los ejemplos representativos de heterociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, azetidino, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditioanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxetanilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, tiopirranilo y tritiano.

El término "heterociclo monocíclico de 4-6 miembros" o "heterocíclico monocíclico de 4-6 miembros" como se usa en la presente descripción, quiere decir un heterociclo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros como se definió en la presente descripción anteriormente. Los ejemplos no limitantes de heterociclo monocíclico de 4-6 miembros incluyen azetidino, oxetanilo, 1,3-dioxolanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, 1,4-dioxanilo, piperazinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo y morfolinilo.

El término "heterociclo monocíclico de 3-6 miembros" o "heterocíclico monocíclico de 3-6 miembros" como se usa en la presente descripción, quiere decir un heterociclo monocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros como se definió en la presente descripción anteriormente. Los ejemplos no limitantes de heterociclo monocíclico de 3-6 miembros incluyen el aziridinilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, piperazinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo y morfolinilo.

El término "espiro heterociclo de 5-11 miembros" como se usa en la presente descripción, quiere decir un heterociclo monocíclico de 3-6 miembros en donde dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono del anillo de heterociclo monocíclico de 3-6 miembros junto con dicho átomo de carbono forman un segundo sistema de anillo; en donde el segundo sistema de anillo es un C₃₋₆ cicloalquilo o un heterociclo monocíclico de 3-6. Los ejemplos de heterociclo espiro de 5-11 miembros incluyen, pero no se limitan a, 1-oxaspiro[4,4]non-3-ilo y 1-oxaspiro[4,5]decan-3-ilo.

El término "espiro heterociclo de 7-11 miembros", como se usa en la presente descripción, quiere decir un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros en donde dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono del anillo de heterociclo monocíclico de 4-6 miembros junto con dicho átomo de carbono forman un segundo sistema de anillo; en donde el segundo sistema de anillo es un C₄₋₆ cicloalquilo o un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros. Los ejemplos particulares de espiro heterociclos de 7-11 miembros son el 6-oxa-2-azaspiro[3,5]nonilo, 6-oxa-2-azaspiro[3,4]octilo y 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptilo.

Los heterociclos monocíclicos y los heterociclos espiro, incluidos los anillos ilustrativos, están opcionalmente sustituidos y están conectados al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro de los sistemas de anillo, a menos que se indique de cualquier otra manera. Los átomos de nitrógeno dentro de los anillos de heterociclo pueden opcionalmente oxidarse u opcionalmente cuaternizarse.

El término "heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros", como se usa en la presente descripción, quiere decir una estructura de anillo aromático monocíclico de cinco o seis miembros en donde uno o más de los átomos de carbono del anillo se reemplazan con heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de cinco miembros contiene dos enlaces dobles. El anillo de 5 miembros también puede contener un heteroátomo que se selecciona del grupo que consiste en O y S; o puede contener uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o un átomo de azufre. El anillo de 6 miembros contiene tres enlaces dobles y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros incluyen, pero no se limitan a, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,3-tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. Los heteroarilos monocíclicos de 5-6 miembros, que incluyen anillos

ilustrativos, están opcionalmente sustituidos a menos que se indique de cualquier otra manera, y están conectados al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido dentro de los sistemas de anillo. El átomo de nitrógeno dentro de los anillos del heteroarilo pueden opcionalmente oxidarse u opcionalmente cuaternizarse.

5 El término "fenoxi" como se usa en la presente descripción quiere decir un fenilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.

El término "heteroátomo" como se usa en la presente descripción, quiere decir nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S).

10 El término "radiomarcador" se refiere a un compuesto de la invención en el cual al menos uno de los átomos es un átomo radiactivo o isótopo radiactivo, en donde el átomo radiactivo o isótopo emite espontáneamente rayos gamma o partículas energéticas, por ejemplo, partículas alfa o partículas beta, o positrones. Los ejemplos de tales átomos radiactivos incluyen, pero no se limitan a, ^3H (tritio), ^{14}C , ^{11}C , ^{15}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{123}I y ^{125}I .

15 Si un resto se describe como "sustituido", un radical que no es hidrógeno está en el lugar del radical hidrógeno de cualquier átomo sustituible del resto. Así, por ejemplo, un resto heterociclo sustituido es un resto heterociclo en el cual al menos un radical que no es hidrógeno está en el lugar de un radical hidrógeno en el heterociclo. Debe reconocerse que, si hay más de una sustitución en un resto, cada radical que no sea hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a menos que se indique de cualquier otra manera).

20 Si un resto se describe como "opcionalmente sustituido", el resto puede estar (1) que no está sustituido o (2) sustituido. Si se describe que un resto está opcionalmente sustituido con hasta un número particular de radicales que no son hidrógeno, ese resto puede estar (1) que no está sustituido; o (2) sustituido por hasta ese número particular de radicales que no son hidrógeno o por hasta el número máximo de posiciones sustituibles en el resto, lo que sea menor. Así, por ejemplo, si un resto se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 radicales que no son hidrógeno, luego cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría opcionalmente sustituido con hasta tantos radicales que no sean hidrógeno como posiciones sustituibles tiene el heteroarilo. Para ilustrar, el tetrazolilo (que tiene solo una posición sustituible) estaría opcionalmente sustituido con hasta un radical que no es hidrógeno. Para ilustrar más, si se describe un nitrógeno amino como opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales distintos de hidrógeno, luego un nitrógeno amino primario estará opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales distintos de hidrógeno, mientras que un nitrógeno amino secundario estará opcionalmente sustituido con hasta solo 1 radical que no es hidrógeno.

30 El término "sustituido con uno o más" se refiere a de uno a cuatro sustituyentes. En una modalidad, se refiere a uno a de tres sustituyentes. En modalidades adicionales se refiere a uno o dos sustituyentes. En otra modalidad más, se refiere a un sustituyente.

35 Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o abrogar una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes. En ciertas modalidades, "tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. En otra modalidad más, "tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En una modalidad adicional, "tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a ralentizar la progresión de la enfermedad o trastorno.

40 Los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" se refieren a un método para prevenir la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes o para impedir que un sujeto contraiga una enfermedad. Como se usa en la presente descripción, "prevenir", "que previene" y "prevención" también incluyen retrasar la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes y reducir el riesgo de un sujeto de adquirir o desarrollar una enfermedad o trastorno.

45 La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" quiere decir una cantidad de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, suficiente para prevenir el desarrollo de, o para aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas de la afección o trastorno que se trata cuando se administra solo o junto con otro agente terapéutico para el tratamiento en un sujeto particular o población de sujetos. La "cantidad terapéuticamente efectiva" puede variar en dependencia del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, salud, etc., del sujeto a tratar. Por ejemplo, en un ser humano u otro mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva puede determinarse experimentalmente en un laboratorio o entorno clínico, o puede ser la cantidad requerida por las pautas de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, o agencia extranjera equivalente, para enfermedad particular y el sujeto a tratar.

50 El término "sujeto" se define en la presente descripción para referirse a animales tales como mamíferos, que incluyen, pero no se limitan a, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, cerdos, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En modalidades preferidas, el sujeto es un humano. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente en la presente descripción.

55 Como se usa en la presente descripción, "Mutaciones de Clase I" se refiere a mutaciones que interfieren con la síntesis de proteínas. Estas resultan en la introducción de una señal prematura de terminación de la traducción (codón de parada) en el ARNm. Las proteínas CFTR truncadas son inestables y se degradan rápidamente, por lo que el efecto neto es que no hay proteínas en la membrana apical. En particular, las mutaciones de Clase I se refieren a las mutaciones p.Gly542X (G542X), W1282X, c.489+1G>T (621+1G>T), o c.579+1G>T (711+1G>T). Más particularmente, las mutaciones de Clase I se refieren a las mutaciones G542X; o W1282X.

60 Como se usa en la presente descripción, "Mutaciones de Clase II" se refiere a mutaciones que afectan la maduración de proteínas. Esto conduce a la producción de una proteína CFTR que no puede plegarse y/o traficarse correctamente a su sitio de función en la membrana apical. En particular, las mutaciones de Clase II se refieren a

las mutaciones p.Phe508del (F508del), p.Ile507del o p.Asn1303Lys (N1303K). Más particularmente, las mutaciones de Clase II se refieren a las mutaciones F508del o N1303K.

Como se usa en la presente descripción, "Mutaciones de Clase III" se refiere a mutaciones que alteran la regulación del canal del CFTR. La proteína CFTR mutada se trafica adecuadamente y se localiza en la membrana plasmática, pero no puede activarse o no puede funcionar como un canal de cloruro. En particular, las mutaciones de Clase III se refieren a las mutaciones p.Gly551Asp (G551D), G551S, R553G; G1349D; S1251N, G178R, S549N. Más particularmente, las mutaciones de Clase III se refieren a las mutaciones G551D, R553G, G1349D, S1251N, G178R o S549N.

Como se usa en la presente descripción, "Mutaciones de Clase IV" se refiere a mutaciones que afectan la conductancia de cloruro. La proteína CFTR se trafica correctamente a la membrana celular, pero genera un flujo reducido de cloruro o un "defecto de activación" (la mayoría son mutaciones sin sentido ubicadas dentro del dominio que abarca la membrana). En particular, las mutaciones de Clase IV se refieren a las mutaciones p.Arg117His (R117H), R347P o p.Arg334Trp (R334W).

Como se usa en la presente descripción, "Mutaciones de Clase V" se refiere a mutaciones que reducen el nivel del CFTR que funciona normalmente en la membrana apical o dan como resultado un "defecto de conductancia" (por ejemplo, mutaciones de empalme parcialmente aberrantes o mutaciones sin sentido de tráfico ineficaces). En particular, las mutaciones de Clase V se refieren a las mutaciones c.1210-12T[5] (5T allele), c.S3140-26A>G (3272-26A>G), c.3850-2477C>T (3849+10kbC>T).

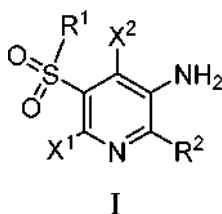
Como se usa en la presente descripción, "Mutaciones de Clase VI" se refiere a mutaciones que disminuyen la estabilidad del CFTR que está presente o que afectan la regulación de otros canales, dando como resultado la inestabilidad inherente de la proteína CFTR. En efecto, aunque funcional, la proteína CFTR es inestable en la superficie celular y es rápidamente eliminada y degradada por la maquinaria celular. En particular, las mutaciones de Clase VI se refieren a las mutaciones F508del, 120del23, N287Y, 4326delITC o 4279insA que son rescatadas. Más particularmente, las mutaciones de Clase VI se refieren a las mutaciones F508del que son rescatadas.

Compuestos

Los compuestos de la invención tienen la Fórmula general I como se describió anteriormente.

Los valores particulares de los grupos variables son los siguientes. Tales valores pueden usarse cuando sea apropiado con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o modalidades definidas en la presente descripción anteriormente o más adelante.

Ciertas modalidades pertenecen a los compuestos de Fórmula I,



en donde

X¹ y X² se seleccionan independientemente de

H;

halo;

C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo;

C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de

-OH;

C₁₋₄ alcoxi; o

.NR^{8A}R^{8B};

-NR^{9A}R^{9B};

ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados; fenoxi

opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados; o fenilo opcionalmente

sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;

R¹ es

C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de

-OH;
 C₁₋₄ alcoxi; o
 heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente
 seleccionados del grupo que consiste en O, S y N;

5
 fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁴ independientemente seleccionados;
 heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido a N que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente
 seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S, en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente
 sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;
 10 heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido a N que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente
 seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, fusionado a un fenilo, en donde el heterociclo monocíclico
 y el fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;
 C₃₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados; o -
 NR⁶R⁷;

15 R² es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente
 seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente
 sustituido con uno o más grupos R³ independientemente seleccionados;
 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

20 C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de

C₃₋₇ cicloalquilo; en donde el C₃₋₇ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A
 independientemente seleccionados;

25 heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente
 seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente
 sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;

30 fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente
 seleccionados; C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente
 seleccionados de C₃₋₇ cicloalquilo, halo o -OCH₃;

-OR¹¹;

-OH;

halo;

-CN;

-OC(O)R¹⁰;

-OS(O)₂OH;

-NHC(=S)R¹¹; o

-OP(O)(OH)(OH);

40 -C(O)NH₂;

fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente
 seleccionados; heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos
 independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heteroarilo monocíclico
 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;

45 C₃₋₇ cicloalquilo; en donde el C₃₋₇ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A
 independientemente seleccionados; y

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente
 seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente
 sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;

50 cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

halo;

C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo; y

55 C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo;

cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

-OH;

halo;

60 C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de C₁₋₄ alcoxi,
 halo o -OH; y

C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo;

65 R⁶ es H, C₁₋₄ alquilo o C₃₋₇ cicloalquilo en donde el C₃₋₇ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más
 grupos R⁵ independientemente seleccionados;

R⁷ es

C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de

5 halo;
fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de

halo;
10 C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo; o
C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo;

15 C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo; o
heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente
seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente
sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en

20 H; y
C₁₋₄ alquilo;

R^{9a} y R^{9b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

25 H;
C₁₋₄ alquilo; y
C₃₋₇ cicloalquilo; y

cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

30 C₁₋₆ alquilo; y
fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente
seleccionados;

cada R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

35 heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente
seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente
sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;
40 heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente
seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente
sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;
45 C₃₋₇ cicloalquilo; en donde el C₃₋₇ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A
independientemente seleccionados; y
fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente
seleccionados; y

cada R^A se selecciona independientemente del grupo que consiste en

50 -CN,
halo;
C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo; y
C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo. Ciertas
modalidades pertenecen a los compuestos de Fórmula I,

55



60

I

65

en donde

X^1 y X^2 se seleccionan independientemente de

- 5 H;
halo;
C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo;
C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de
- 10 -OH;
C₁₋₄ alcoxi; o
NR^{8A}R^{8B};
- 15 -NR^{9A}R^{9B};
ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados; fenoxi
opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados; o fenilo opcionalmente
sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;

R¹ es

- 20 C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de
- OH;
C₁₋₄ alcoxi; o
- 25 heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente
seleccionados del grupo que consiste en O, S y N;
- fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁴ independientemente seleccionados;
heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido a N que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente
seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S, en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente
sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;
- 30 heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido a N que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente
seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, fusionado a un fenilo, en donde el heterociclo monocíclico
y el fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;
- 35 C₃₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados; o -
NR⁶R⁷;

R² es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente
seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente
sustituido con uno o más grupos R³ independientemente seleccionados;
cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- 45 C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de
- ciclopropilo;
heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente
seleccionados del grupo que consiste en O, S y N;
fenilo;
- 50 C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más ciclopropilo, halo o -OCH₃ independientemente
seleccionados;
-OR¹¹;
-OH;
halo;
-CN;
- 55 -OC(O)R¹⁰;
-OS(O)₂OH;
-NHC(=S)R¹¹; o
-OP(O)(OH)(OH);
- 60 -C(O)NH₂;
C₃₋₇ cicloalquilo; y
heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente
seleccionados del grupo que consiste en O, S y N;

- 65 cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

halo;

C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo; y

C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo

5

cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

-OH;

halo;

10

C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de C₁₋₄ alcoxi, halo o -OH; y

C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo;

15

R⁶ es H, C₁₋₄ alquilo o C₃₋₇ cicloalquilo en donde el C₃₋₇ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;

R⁷ es

C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de

20

halo;

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de

halo;

25

C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo; o

C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo;

C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo; o

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;

30

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

H; y

35

C₁₋₄ alquilo;

R^{9a} y R^{9b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

H;

40

C₁₋₄ alquilo; y

C₃₋₇ cicloalquilo; y

cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

45

C₁₋₆ alquilo; y

fenilo; y

cada R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

50

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N;

heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N;

C₃₋₇ cicloalquilo; y

55

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más más grupos independientemente seleccionados de halo.

En ciertas modalidades de Fórmula I, R¹ es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁴ independientemente seleccionados.

60

En ciertas modalidades de Fórmula I, R¹ es un fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos R⁴ independientemente seleccionados.

En ciertas modalidades de Fórmula I, R¹ es un fenilo que no está sustituido.

65

En ciertas modalidades de Fórmula I, R¹ es un fenilo que está sustituido con uno o dos grupos R⁴ independientemente seleccionados.

- En ciertas modalidades de Fórmula I, R¹ es un fenilo que está sustituido con un grupo R⁴ independientemente seleccionado.
- 5 En ciertas modalidades de Fórmula I, cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor; C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 flúor; y C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 flúor.
- En ciertas modalidades de Fórmula I, cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 flúor; y C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 flúor.
- 10 En ciertas modalidades de Fórmula I, cada R⁴ se selecciona del grupo que consiste en F, -CH₃, -CH(CH₃)₂, t-Bu, -CF₃, -OCH₃, -OCH(CH₃)₂ y -OCF₃. En algunas modalidades de Fórmula I, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en F, -CF₃ y -OCF₃. En algunas modalidades de Fórmula I, R⁴ es -CH(CH₃)₂. En algunas modalidades de Fórmula I, R⁴ es F. En algunas modalidades de Fórmula I, R⁴ es -CF₃. En algunas modalidades de Fórmula I, R⁴ es -OCF₃.
- 15 En ciertas modalidades de Fórmula I, R¹ es fenilo sustituido con un -OCF₃.
- En ciertas modalidades de Fórmula I, R¹ es un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido a N que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁵ independientemente seleccionados.
- 20 En ciertas modalidades de Fórmula I, R¹ es un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido a N que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N y O, en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁵ independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, -CH₃, -CH(CH₃)₂, t-Bu, -CF₃, -OCH₃, y -OCF₃. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, -CH₃, t-Bu, -CF₃, -OCH₃, -CH₂OH, y -OCF₃.
- 25 En ciertas modalidades de Fórmula I, R¹ es un azetidinio, pirrolidinio, morfolino, o piperidino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R⁵ independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, -CH₃, -CH(CH₃)₂, t-Bu, -CF₃, -OCH₃, y -OCF₃.
- 30 En ciertas modalidades de Fórmula I, R¹ es un piperidino, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R⁵ independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, -CH₃, t-Bu, -CF₃, -OCH₃, y -OCF₃. En algunas de tales modalidades, R¹ es un piperidino sustituido con dos grupos flúor. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un piperidino sustituido con un grupo flúor. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un piperidino sustituido con un grupo metilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un piperidino sustituido con dos grupos metilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un piperidino sustituido con un grupo -CF₃. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un piperidino sustituido con un grupo -OCH₃. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un piperidino sustituido con un grupo -OCF₃. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un piperidino sustituido con un grupo t-Bu.
- 35 En ciertas modalidades de Fórmula I, R¹ es un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido a N que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, fusionado a un fenilo, en donde el heterociclo monocíclico y el fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R⁵ independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R⁵ independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ no está sustituido con 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo.
- 40 En ciertas modalidades de Fórmula I, R¹ es un C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de -OH, C₁₋₄ alcoxi, o de heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un C₁₋₄ alquilo que no está sustituido. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un C₁₋₄ alquilo que está sustituido con -OH. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un C₁₋₄ alquilo que está sustituido con C₁₋₄ alcoxi. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un C₁₋₄ alquilo que está sustituido con un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un -CH₂CH₃. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un -CH₂CH₂OH. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es -CH(CH₃)₂. En algunas de tales modalidades, R¹ es -CH₂CH₂OCH₃. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es alquilo C₁ sustituido con tetrahydrofurano.
- 45 En ciertas modalidades de Fórmula I, R¹ es un C₃₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.
- 50 En ciertas modalidades de Fórmula I, R¹ es un C₃₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.
- 55 En ciertas modalidades de Fórmula I, R¹ es un C₃₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.
- 60 En ciertas modalidades de Fórmula I, R¹ es un C₃₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.
- 65 En ciertas modalidades de Fórmula I, R¹ es un C₃₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R¹ es un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

En ciertas modalidades de Fórmula I, R¹ es -NR⁶R⁷.

- 5 En ciertas modalidades de Fórmula I, R¹ es -NR⁶R⁷; en donde R⁶ es H, -CH₃, o ciclopropilo; en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R⁵ independientemente seleccionados; y R⁷ es
- 10 C₁₋₄ alquilo;
C₁₋₄ alquilo sustituido con 1, 2 o 3 flúor;
C₁₋₄ alquilo sustituido con un fenilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 independientemente seleccionados de:
- 15 flúor;
C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 flúor; o
C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 flúor;
- 20 C₂₋₄ alquilo sustituido con C₁₋₄ alcoxi; o
C₁₋₄ alquilo sustituido con un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁵ independientemente seleccionados.
- 25 En ciertas modalidades de Fórmula I, R¹ es -NR⁶R⁷; en donde R⁶ es H, -CH₃, ciclobutilo o ciclopropilo; en donde el ciclobutilo y ciclopropilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R⁵ independientemente seleccionados; y R⁷ es
- 30 C₁₋₄ alquilo;
C₁₋₄ alquilo sustituido con 1, 2 o 3 flúor;
C₁₋₄ alquilo sustituido con un fenilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 independientemente seleccionado de:
- 35 flúor;
C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 flúor; o
C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 flúor;
- 40 C₂₋₄ alquilo sustituido con C₁₋₄ alcoxi; o
C₁₋₄ alquilo sustituido con un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁵ independientemente seleccionados.
- 45 En ciertas modalidades de Fórmula I, R⁷ es un C₁₋₄ alquilo sustituido con un fenilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 -CF₃, flúor o C₁₋₄ alcoxi independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades, R⁷ es un C₁₋₄ alquilo sustituido con un fenilo en donde el fenilo no está sustituido.
- 50 En ciertas modalidades de Fórmula I, X¹ es H; halo; C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo; C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de -OH, C₁₋₄ alcoxi o -NR^{11A}R^{11B}; -NR^{12A}R^{12B}; ciclopropilo opcionalmente sustituido; fenoxi opcionalmente sustituido; o fenilo opcionalmente sustituido.
- 55 En ciertas modalidades de Fórmula I, R¹ es -NR⁶R⁷; en donde R⁶ es -CH₃; y R⁷ es
- 60 C₁₋₄ alquilo sustituido con un fenilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 independientemente seleccionado de:
- 60 flúor;
C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 flúor; o
C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 flúor;
- 65 C₂₋₄ alquilo sustituido con C₁₋₄ alcoxi; o
C₁₋₄ alquilo sustituido con un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N;

en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁵ independientemente seleccionados.

- 5 En ciertas modalidades de Fórmula I, R¹ es -NR⁶R⁷; en donde R⁶ es -CH₃-; y R⁷ es un C₁₋₄ alquilo sustituido con un fenilo. En algunas de tales modalidades, R¹ es un -NR⁶R⁷; en donde R⁶ es -CH₃; y R⁷ es C₁₋₄ alquilo sustituido con un fenilo.
- 10 En ciertas modalidades de Fórmula I, X¹ y X² se seleccionan independientemente de H, halo, ciclopropilo opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido.
- En ciertas modalidades de Fórmula I, X¹ y X² se seleccionan independientemente de H, halo o ciclopropilo que no está sustituido.
- 15 En ciertas modalidades de Fórmula I, X¹ y X² son cada uno H.
- En ciertas modalidades de Fórmula I, X¹ es H; y X² es Cl. En ciertas modalidades de Fórmula I, X¹ es H; y X² es Br.
- 20 En ciertas modalidades de Fórmula I, X¹ es Cl; y X² es H. En ciertas modalidades de Fórmula I, X¹ es Br; y X² es H.
- 25 En ciertas modalidades de Fórmula I, X¹ y X² cada uno se seleccionan independientemente de H, bromo, -NR^{12A}R^{12B}, C₁₋₄ alcoxi, ciclopropilo, fenoxi o fenilo; en donde el ciclopropilo, fenoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos R⁵ independientemente seleccionados, y el C₁₋₄ alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de -OH, OH, C₁₋₄ alcoxi, o -NR^{11A}R^{11B}. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, el ciclopropilo no está sustituido. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, el fenilo y el fenoxi están sustituidos con F.
- 30 En ciertas modalidades de Fórmula I, X¹ y X² son cada uno H, bromo, ciclopropilo o fenilo; en donde el ciclopropilo y el fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos R⁵ independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, el ciclopropilo no está sustituido.
- 35 En ciertas modalidades de Fórmula I, X¹ es bromo.
- En ciertas modalidades de Fórmula I, X² es bromo.
- 40 En ciertas modalidades de Fórmula I, X¹ es ciclopropilo o fenilo; en donde el ciclopropilo y el fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos R⁵ independientemente seleccionados, y X² es H. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, el ciclopropilo no está sustituido.
- 45 En ciertas modalidades de Fórmula I, X¹ es ciclopropilo que no está sustituido o fenilo sustituido con un flúor; y X² es H.
- En ciertas modalidades de Fórmula I, X¹ es ciclopropilo que no está sustituido, fenilo sustituido con un flúor, o fenoxi sustituido con uno fluoro; y X² es H.
- 50 En ciertas modalidades de Fórmula I, X¹ es ciclopropilo que no está sustituido; y X² es H.
- En ciertas modalidades de Fórmula I, X¹ es fenilo sustituido con un flúor; y X² es H.
- 55 En ciertas modalidades de Fórmula I, X¹ es fenoxi sustituido con un flúor; y X² es H.
- 60 En ciertas modalidades de Fórmula I, X¹ es C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de -OH, C₁₋₄ alcoxi o -NR^{11A}R^{11B}; y X² es H. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^{11A} y R^{11B} son H o C₁₋₄ alquilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^{11A} y R^{11B} son ambos -CH₃.
- 65 En ciertas modalidades de Fórmula I, X¹ es C₁₋₄ alcoxi que no está sustituido; y X² es H. En algunas de tales modalidades, X¹ es un -OCH₃.
- En ciertas modalidades de Fórmula I, X¹ es C₁₋₄ alcoxi que está sustituido con C₁₋₄ alcoxi; y X² es H. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, X¹ es -OCH₂CH₂OCH₃.

En ciertas modalidades de Fórmula I, X^1 es C_{1-4} alcoxi que está sustituido con $-NR^{11A}R^{11B}$; y X^2 es H. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^{11A} y R^{11B} son H o C_{1-4} alquilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^{11A} y R^{11B} son ambos $-CH_3$.

5 En ciertas modalidades de Fórmula I, X^1 es $-NR^{12A}R^{12B}$; y X^2 es H. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^{12A} y R^{12B} son H, C_{1-4} alquilo o C_{3-7} cicloalquilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^{12A} y R^{12B} son ambos $-CH_3$. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^{12A} es un H y R^{12B} es ciclopropilo.

10 En ciertas modalidades de Fórmula I, R^2 es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S, y N, en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 independientemente seleccionados; cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

15 C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de:

C_{3-7} cicloalquilo; en donde el C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;

20 heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;

fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;

25 C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de C_{3-7} cicloalquilo, halo o $-OCH_3$

$-OR^{11}$;

$-OH$;

halo;

$-CN$;

30 $-OC(O)R^{10}$;

$-OS(O)_2OH$;

$-NHC(=S)R^{11}$; o

$-OP(O)(OH)(OH)$;

$-C(O)NH_2$;

35 fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;

heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;

40 C_{3-7} cicloalquilo; en donde el C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados; y

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados.

45 En ciertas modalidades de Fórmula I, R^2 es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, el heteroarilo monocíclico no está sustituido. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con un R^3 independientemente seleccionado. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, el heteroarilo monocíclico está sustituido con un R^3 independientemente seleccionado.

55 En ciertas modalidades de Fórmula I, R^2 es heteroarilo monocíclico de 5 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^2 es imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, o tiazolilo; en donde el imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo y tiazolilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^3 independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, el imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo y tiazolilo no están sustituidos. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, el imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos R^3 independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, el imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo y tiazolilo están sustituidos con uno o dos R^3 independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^2 es oxadiazolilo o tiazolilo; en donde el oxadiazolilo o tiazolilo está sustituido con un R^3 independientemente seleccionado. En algunas de tales

modalidades de Fórmula I, R² está sustituido con oxadiazolilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R² está sustituido con tiazolilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R² es 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, o tiazolilo; en donde el 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y tiazolilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R³ independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, el R² es 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y tiazolilo que están opcionalmente sustituidos con uno o dos R³ independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, el R² es 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y tiazolilo que están sustituidos con uno o dos R³ independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, el R² es 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y tiazolilo que están sustituidos con un R³ independientemente seleccionado. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R² está sustituido con 1,3,4-oxadiazolilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R² está sustituido con 1,2,4-oxadiazolilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R² está sustituido con 1,3,4-tiadiazolilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R² está sustituido con tiazolilo.

En ciertas modalidades de Fórmula I, R² es heteroarilo monocíclico de 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³ independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R² es piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, o pirazinilo; en donde el piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R³ independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, el piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo no están sustituidos. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, el piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos R³ independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, el piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo están sustituidos con uno o dos R³ independientemente seleccionados.

En ciertas modalidades de Fórmula I, cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de:

C₃₋₇ cicloalquilo; en donde el C₃₋₇ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;

fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;

C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de C₃₋₇ cicloalquilo, halo o -OCH₃;

-OR¹¹;

-OH;

halo;

-CN;

-OC(O)R¹⁰;

-OS(O)₂OH;

-NHC(=S)R¹¹; o

-OP(O)(OH)(OH);

-C(O)NH₂;

fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;

heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;

C₃₋₇ cicloalquilo; en donde el C₃₋₇ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados; y

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados.

En ciertas modalidades de Fórmula I, cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de:

C₃₋₇ cicloalquilo;

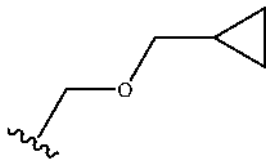
heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N;

fenilo;

- 5 C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de C_{3-7} cicloalquilo, halo o $-OCH_3$;
 $-OR^{11}$;
 $-OH$;
halo;
 $-NHC(=S)R^{11}$; o
 $-OP(O)(OH)(OH)$;
- 10 $-C(O)NH_2$;
 C_{3-7} cicloalquilo; y
heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N.
- 15 En ciertas modalidades de Fórmula I, cada R^3 es independientemente $-C(O)NH_2$.
- En algunas modalidades de Fórmula I, cada R^3 es independientemente C_{3-7} cicloalquilo. En algunas modalidades de Fórmula I, cada R^3 es independientemente C_6 cicloalquilo.
- 20 En ciertas modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente un tetrahidrofuranilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente un tetrahidropiranilo.
- 25 En ciertas modalidades de Fórmula I, cada R^3 es
- C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de:
- 30 C_{3-7} cicloalquilo;
heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N;
fenilo;
 C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de C_{3-7} cicloalquilo, halo o $-OCH_3$;
- 35 $-OR^{11}$;
 $-OH$; halo;
 $-NHC(=S)R^{11}$; o
 $-OP(O)(OH)(OH)$.
- 40 En ciertas modalidades de Fórmula I, cada R^3 es independientemente C_{1-4} alquilo; opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de $-OH$, halo o $-OP(O)(OH)(OH)$. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente C_{1-4} alquilo, que no está sustituido. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente $-C(CH_3)_3$. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente C_{1-4} alquilo sustituido con un $-OH$. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente $-CH_2OH$. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente $-CH_2CH_2OH$. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente $-CH(OH)CH_3$. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente $-C(OH)(CH_3)_2$. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente $-CH(OH)CF_3$. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente C_{1-4} alquilo sustituido con un $-OP(O)(OH)(OH)$. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente C_1 alquilo sustituido con un $-OP(O)(OH)(OH)$. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente C_{1-4} alquilo sustituido con un $-OH$ y tres F. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente C_2 alquilo sustituido con un $-OH$ y tres F. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente C_3 alquilo sustituido con un $-OH$ y tres F.
- 45
- 50
- 55 En ciertas modalidades de Fórmula I, cada R^3 es independientemente C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente C_{1-4} alquilo sustituido con un C_{1-4} alcoxi y un fenilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente $-CH(OCH_3)$ -fenilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente C_{1-4} alquilo sustituido con un C_{1-4} alcoxi en donde el C_{1-4} alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de C_{3-7} cicloalquilo, halo o $-OCH_3$. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es $-CH(OCH_3)CH_3$. En algunas de tales modalidades, R^3 es independientemente $-C(OCH_3)(CH_3)_2$. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es $-CH_2OCH_3$. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es $-CH_2CH_2OCH_3$. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es $-CH_2OCH_2CH_3$. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es $-CH_2OCF_3$. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es $-CH_2OCHF_2$. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente C_{1-4} alquilo sustituido con uno C_{1-4} alcoxi; en donde el C_{1-4} alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de C_{3-7}
- 60
- 65

cicloalquilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente

5

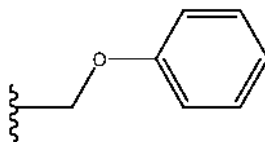


10

En ciertas modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente C_{1-4} alquilo sustituido con un $-OR^{11}$; y cada R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S, y N; heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; C_{3-7} cicloalquilo; y fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente C_{1-4} alquilo sustituido con un $-OR^{11}$; y R^{11} es independientemente un fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente

20

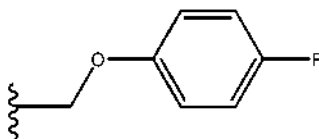
25



30

En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente

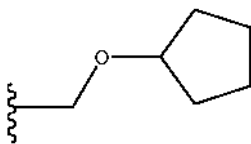
35



40

En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente C_{1-4} alquilo sustituido con un $-OR^{11}$, y R^{11} es independientemente C_{3-7} cicloalquilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente $-CH_2OC_5$ cicloalquilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente C_{1-4} alquilo sustituido con un $-OR^{11}$, y R^{11} es independientemente un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente

45



50

En ciertas modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente C_{1-4} alquilo sustituido con un C_{3-7} cicloalquilo; en donde el C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente C_{1-4} alquilo sustituido con un C_{3-7} cicloalquilo; en donde el C_{3-7} cicloalquilo no está sustituido. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente C_1 alquilo sustituido con un C_3 cicloalquilo; en donde el C_3 cicloalquilo no está sustituido.

55

60

En ciertas modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente C_{3-7} cicloalquilo; en donde el C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente C_{3-7} cicloalquilo; en donde el C_{3-7} cicloalquilo no está sustituido. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente ciclopropilo.

60

65

En ciertas modalidades de Fórmula I, R^3 es independientemente C_{1-4} alquilo sustituido con un $-NHC(=S)R^{11}$; y cada R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S, y N; heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que

65

5 consiste en O, S y N; C₃₋₇ cicloalquilo; y fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados; y cada R^A es halo independientemente seleccionado. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R³ es independientemente C₁₋₄ alquilo sustituido con un -NHC(=S)R¹¹; y cada R¹¹ es independientemente C₃₋₇ cicloalquilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R³ es independientemente C₁ alquilo sustituido con un -NHC(=S)R¹¹; y cada R¹¹ es independientemente ciclopropilo.

10 En ciertas modalidades de Fórmula I, R³ es independientemente C₁₋₄ alquilo sustituido con un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S, y N; en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R³ es independientemente C₁ alquilo sustituido con tetrahydrofurano.

15 En ciertas modalidades de Fórmula I, R² es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con un R³ independientemente seleccionado; en donde R³ es independientemente C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de -OH, halo, o -OP(O)(OH)(OH). En algunas de tales modalidades de Fórmula I, R² es un oxadiazolilo o tiazolilo en donde el oxadiazolilo o tiazolilo está sustituido con un R³ independientemente seleccionado; en donde R³ es independientemente C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de -OH, halo, o -OP(O)(OH)(OH).

20 En la presente descripción se incluyen los compuestos de Fórmula Ia, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25



40 en donde n es 0, 1 o 2, R^{4A} es H, F, CH₃, -CH(CH₃)₂, t-Bu, CF₃, -OCH₃, -O-CH(CH₃)₂, o -OCF₃, cada R^{4B} es independientemente F o -OCF₃, y X¹ y R² son como se definen en el Resumen y las modalidades en la presente descripción para Fórmula I y I-b.

45 En ciertas modalidades de Fórmula Ia, X¹ es H.

En ciertas modalidades de Fórmula Ia, n es 0 o 1. En ciertas modalidades de Fórmula Ia, n es 0. En ciertas modalidades de Fórmula Ia, n es 1.

50 En ciertas modalidades de Fórmula Ia, R^{4A} es H, -CH(CH₃)₂, -O-CH(CH₃)₂, t-Bu, -CH₃, -OCH₃, F, CF₃ o -OCF₃.

En ciertas modalidades de Fórmula Ia, R^{4A} es H, F, CF₃ o -OCF₃.

En ciertas modalidades de Fórmula Ia, R^{4A} es F, CF₃ o -OCF₃.

55 En ciertas modalidades de Fórmula Ia, n es 0 o 1, R^{4A} es F, CF₃ o -OCF₃, y R^{4B} es F.

En ciertas modalidades de Fórmula Ia, R^{4A} es F.

En ciertas modalidades de Fórmula Ia, n es 0 y R^{4A} es F.

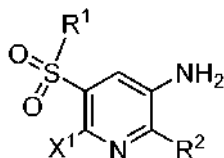
60 En ciertas modalidades de Fórmula Ia, n es 0 y R^{4A} es -OCF₃.

En ciertas modalidades de Fórmula Ia, n es 0 y R^{4A} es H.

65 En ciertas modalidades de Fórmula Ia, X¹ es H; n es 0; R^{4A} es -OCF₃; R² es un 1,3,4-oxadiazolilo o tiazolilo sustituido con un R³; y R³ es un C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de -OH; halo; o -OP(O)(OH)(OH).

Se incluyen en la presente descripción los compuestos de Fórmula Ib, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

5



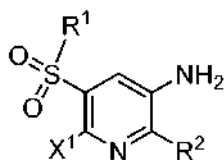
10

I-b

15 en donde X¹, R¹ y R² son como se definen más abajo y en el Resumen y las modalidades en la presente descripción para la Fórmula I.

Ciertas modalidades pertenecen a los compuestos de Fórmula Ib,

20



25

I-b

30 en donde

X¹ es

35 H;
halo;

C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo;
C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de

40 -OH;
C₁₋₄ alcoxi; o
-NR^{8A}R^{8B};

-NR^{9A}R^{9B};

45 ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;
fenoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados; o
fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;

R¹ es

50 C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de:

-OH;
C₁₋₄ alcoxi; o

55 heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N;

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁴ independientemente seleccionados;
heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido a N que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S, en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;
heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido a N que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, fusionado a un fenilo, en donde el heterociclo monocíclico y el fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;
C₃₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados; o
60 -NR^{6R7};

65

R² es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³ independientemente seleccionados;

cada R³ es independientemente:

5 C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de:

C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo
 -OH;
 halo;
 10 -CN;
 -OC(O)R¹⁰;
 -OS(O)₂OH; o
 -OP(O)(OH)(OH);

15 cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

halo;
 C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo; y
 C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo;

20 cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

-OH;
 halo;
 25 C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de C₁₋₄ alcoxi, halo o -OH; y
 C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo;

30 R⁶ es H, C₁₋₄ alquilo o C₃₋₇ cicloalquilo en donde el C₃₋₇ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;
 R⁷ es

C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de:

35 halo;
 fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de:

halo;
 40 C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo; o
 C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo;

C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo; o heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

50 H; y
 C₁₋₄ alquilo;

R^{9a} y R^{9b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

55 H;
 C₁₋₄ alquilo; y
 C₃₋₇ cicloalquilo; y

cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

60 C₁₋₆ alquilo; y
 fenilo. En ciertas modalidades de Fórmula Ib, X¹ es H, halo, ciclopropilo opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades de Fórmula Ib, X¹ es H, halo, o ciclopropilo que no está sustituido.

65 En ciertas modalidades de Fórmula Ib, X¹ es H.

5 En ciertas modalidades de Fórmula Ib, X¹ es bromo, -NR^{12A}R^{12B}, alcoxi, ciclopropilo, fenoxi o fenilo; en donde el ciclopropilo, fenoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos R⁵ independientemente seleccionados, y el C₁₋₄ alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de -OH, C₁₋₄ alcoxi, o -NR^{11A}R^{11B}. En algunas de tales modalidades de Fórmula Ib, el ciclopropilo no está sustituido. En algunas de tales modalidades de Fórmula Ib, el fenilo y el fenoxi están sustituidos con F.

10 En ciertas modalidades de Fórmula Ib, X¹ es bromo, ciclopropilo, o fenilo; en donde el ciclopropilo y el fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos R⁵ independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula Ib, el ciclopropilo no está sustituido.

En ciertas modalidades de Fórmula Ib, X¹ es bromo.

15 En ciertas modalidades de Fórmula Ib, X¹ es ciclopropilo o fenilo; en donde el ciclopropilo y el fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos R⁵ independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula Ib, el ciclopropilo no está sustituido.

20 En ciertas modalidades de Fórmula Ib, X¹ es ciclopropilo, fenoxi, o fenilo; en donde el ciclopropilo, fenoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R⁵ independientemente seleccionados. En algunas de tales modalidades de Fórmula Ib, el ciclopropilo no está sustituido.

En ciertas modalidades de Fórmula Ib, X¹ es ciclopropilo que no está sustituido o fenilo sustituido con un fluoro.

25 En ciertas modalidades de Fórmula Ib, X¹ es ciclopropilo que no está sustituido o fenilo sustituido con un flúor, o fenoxi sustituido con un flúor.

En ciertas modalidades de Fórmula Ib, X¹ es ciclopropilo que no está sustituido.

30 En ciertas modalidades de Fórmula Ib, X¹ es fenilo sustituido con un flúor.

En ciertas modalidades de Fórmula Ib, X¹ es fenoxi sustituido con un flúor.

35 En ciertas modalidades de Fórmula Ib, X¹ es C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de -OH, C₁₋₄ alcoxi, o -NR^{11A}R^{11B}. En algunas de tales modalidades de Fórmula Ib, R^{11A} y R^{11B} son H o C₁₋₄ alquilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula Ib, R^{11A} y R^{11B} son ambos -CH₃.

En ciertas modalidades de Fórmula Ib, X¹ es un C₁₋₄ alcoxi que no está sustituido. En algunas de tales modalidades de Fórmula Ib, X¹ es un -OCH₃.

40 En ciertas modalidades de Fórmula Ib, X¹ es un C₁₋₄ alcoxi que está sustituido con C₁₋₄ alcoxi. En algunas de tales modalidades de Fórmula Ib, X¹ es un -OCH₂CH₂OCH₃.

45 En ciertas modalidades de Fórmula Ib, X¹ es un C₁₋₄ alcoxi que está sustituido con -NR^{11A}R^{11B}. En algunas de tales modalidades de Fórmula Ib, R^{11A} y R^{11B} son H o C₁₋₄ alquilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula Ib, R^{11A} y R^{11B} son ambos -CH₃.

50 En ciertas modalidades de Fórmula Ib, X¹ es -NR^{12A}R^{12B}. En algunas de tales modalidades de Fórmula Ib, R^{12A} y R^{12B} son H, C₁₋₄ alquilo o C₃₋₇ cicloalquilo. En algunas de tales modalidades de Fórmula Ib, R^{12A} y R^{12B} son ambos -CH₃. En algunas de tales modalidades de Fórmula Ib, R^{12A} es un H y R^{12B} es un ciclopropilo.

En una modalidad, la invención se dirige a los compuestos de Fórmula Ib en donde

X¹ es

H;

55 R¹ es

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁴ independientemente seleccionados;

R² es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³ independientemente seleccionados;

60 cada R³ es independientemente

C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de:

-OH;

halo; o

65 -OP(O)(OH)(OH); y

cada R⁴ es independientemente
C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo.

En una modalidad, la invención se dirige a los compuestos de Fórmula Ib en donde

X¹ es H;
R¹ es
fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁴ independientemente seleccionados;
R² es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente
seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido
con uno o más grupos R³ independientemente seleccionados;
cada R³ es independientemente:
C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de:

-OH;
halo; o
-OP(O)(OH)(OH); y

cada R⁴ es independientemente
C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo.

En una modalidad, la invención se dirige a los compuestos de Fórmula Ib en donde

X¹ es
H;
R¹ es
fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁴ independientemente seleccionados;
R² es oxadiazolilo o tiazolilo que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que
consiste en O, S y N, en donde el oxadiazolilo y el tiazolilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R³
independientemente seleccionados;
cada R³ es independientemente:
C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de:

-OH;
halo; o
-OP(O)(OH)(OH); y

cada R⁴ es independientemente
C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo.

Se han discutido anteriormente varias modalidades de sustituyentes X¹, X², R¹ y R². Las modalidades de estos
sustituyentes pueden combinarse para formar diversas modalidades de la invención. Todas las modalidades de los
presentes compuestos, formadas por la combinación de las modalidades sustituyentes discutidas anteriormente, están
dentro del alcance de la invención del solicitante.

Los compuestos ilustrativos de Fórmula I incluyen, pero no se limitan a:

(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol;
(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metildihidro genfosfato;
2-(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1, 1, 1-trifluoropropan-2-ol;
1-(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol;
(2-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3-tiazol-5-il)metanol;
2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometil)benzeno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol;
5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;
{5-[3-amino-5-(4-fluorobenzeno-1-sulfonil)piridin-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metanol;
2-(5-ciclohexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
2-{5-[(S)-metoxi(fenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
2-{5-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
2-{5-[(fenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
2-{5-[(ciclopentiloxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]-2-{5-[(trifluorometoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-3-amina;
2-(5-{[(oxolan-3-il)oxi]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
2-{5-[(2-metoxietoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
N-{5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-tiadiazol-2-il}metil}ciclopropano-
carbotioamida;

- 2-[5-[(S)-metoxi(fenil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 (2S)-2-(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 5 2-[5-[(1R)-1-metoxietil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[5-(1-metoxietil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[5-[(1S)-1-metoxietil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[5-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[5-(etoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
- 10 2-[5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-(5-[[piridin-3-il]oxi]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]-2-[5-[(trifluorometoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]piridin-3-amina;
 2-(5-[[oxolan-3-il]oxi]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[5-[(difluorometoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
- 15 2-(5-[[2S]-oxolan-2-il]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-(5-[[2R]-oxolan-2-il]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[5-[(2-metoxietoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[5-[(1R)-1-metoxietil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[5-[(1S)-1-metoxietil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[5-(etoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
- 20 2-[5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-(5-[[piridin-3-il]oxi]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[5-[(difluorometoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-(5-[[2S]-oxolan-2-il]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-(5-[[2R]-oxolan-2-il]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
- 25 1-(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)etan-1-ol;
 2-(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ol;
 (1S)-1-(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-feniletan-1-ol;
 (S)-(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil)metanol;
 2-[3-(2-metoxipropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
- 30 2-[3-(1-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[3-(oxan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[3-[(4-fluorofenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[3-[(oxolan-2-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
- 35 2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[3-(oxolan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-(3-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina;
- 40 (5-{3-amino-4-cloro-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol;
 (5-{3-amino-5-[3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol;
 (5-{3-amino-5-[2-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol;
 5-amino-*N*-bencil-6-[5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida;
 {5-[3-amino-5-(bencenosulfonil)piridin-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metanol;
- 45 (5-{3-amino-5-[4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanol;
 (5-{3-amino-6-bromo-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol;
 (5-{3-amino-6-cloro-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol;
 (5-{3-amino-5-[2-(propan-2-il)benceno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol;
 (5-{3-amino-4-bromo-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol;
- 50 2-(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)etan-1-ol; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los compuestos de la invención fueron nombrados mediante el uso del algoritmo de denominación Name 2015 por Advanced Chemical Development o Struct = Name como algoritmo de denominación como parte de CHEMDRAW® Professional Versión 15.0.0.106.

Los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros en donde están presentes centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "R" o "S" en dependencia de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S" usados en la presente descripción son configuraciones tal como se definieron en las Recomendaciones de IUPAC 1974 para la Sección E, Fundamental Stereochemistry, in Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. La invención contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos y estos se incluyen específicamente dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y las mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o quirales o mediante la preparación de mezclas racémicas seguidas de métodos de resolución bien conocidos por los expertos en la técnica. Estos métodos de resolución se ejemplifican por (1) la unión de una mezcla

de enantiómeros a un auxiliar quiral, la separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía y la liberación opcional del producto ópticamente puro del auxiliar como se describió en Furnis, Hannaford, Smith y Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", quinta edición (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra, o (2) la separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales o (3) los métodos de recristalización fraccionada.

Los compuestos de la invención pueden existir como isómeros *cis* o *trans*, en donde los sustituyentes en un anillo pueden unirse de tal manera que estén en el mismo lado del anillo (*cis*) uno con respecto al otro, o en lados opuestos del anillo uno con respecto al otro (*trans*). Por ejemplo, el ciclobutano puede estar presente en la configuración *cis* o *trans*, y puede estar presente como un isómero único o una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*. Los isómeros *cis* o *trans* individuales de los compuestos de la invención pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente mediante el uso de transformaciones orgánicas selectivas, o prepararse en forma isomérica única mediante purificación de mezclas de los isómeros *cis* y *trans*. Tales métodos son bien conocidos por los expertos en la técnica y pueden incluir la separación de isómeros por recristalización o cromatografía.

Debe entenderse que los compuestos de la invención pueden poseer formas tautoméricas, así como isómeros geométricos, y que estos también constituyen un aspecto de la invención.

La presente descripción incluye todos los compuestos de Fórmula I y la marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa o número de masa atómica diferente de la masa atómica o número de masa que predomina en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la descripción incluyen los isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , de cloro, tales como ^{36}Cl , de flúor, tales como ^{18}F , de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , de fósforo, tales como ^{32}P , y de azufre, tales como ^{35}S . Ciertos compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I, la e lb, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustrato en tejidos. Los isótopos radiactivos de tritio, es decir, ^3H , y de carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección listos. La sustitución por isótopos más pesados, como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por lo tanto puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I, la y lb generalmente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos que se acompañan mediante el uso de un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar de los reactivos no marcados previamente empleados.

Por lo tanto, los dibujos de fórmulas dentro de esta especificación pueden representar solo una de las posibles formas tautoméricas, geométricas o estereoisoméricas. Debe entenderse que la invención abarca cualquier forma tautomérica, geométrica o estereoisomérica, y sus mezclas, y no debe limitarse simplemente a una forma tautomérica, geométrica o estereoisomérica usada en los dibujos de fórmula.

Los compuestos de Fórmula I, la y lb pueden usarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" quiere decir aquellas sales que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/ riesgo razonable.

Se han descrito sales farmacéuticamente aceptables en S. M. Berge et al. J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-19.

Los compuestos de Fórmula I, la y lb pueden contener una funcionalidad básica o ácida, o ambas, y pueden convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable, cuando se desee, mediante el uso de un ácido o base adecuado. Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la invención.

Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen, pero no se limitan a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforado, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato (isotonato), lactato, malato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, fosfato, tiocianato, tiocianato, tiocianato, bicarbonato, *p*-toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferiores tales como, pero no se limitan a, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquilsulfatos tales como dimetil, dietil, dibutil y diamilsulfatos; haluros de cadena larga tales como, entre otros, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De este modo se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen los ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido

sulfúrico y ácido fosfórico y los ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, 4-metilbencenosulfónico ácido, ácido succínico y ácido cítrico.

5 Las sales de adición básicas pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de esta invención haciendo reaccionar un resto que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como, pero que no se limita al, hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de un metal farmacéuticamente aceptable o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como, pero no se limitan a, sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y cationes de amonio cuaternario y aminas no tóxicas similares, que incluyen amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y similares. Otros ejemplos de aminas orgánicas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares.

15 Los compuestos descritos en la presente descripción pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas, que incluyen las formas hidratadas, tales como los hemihidratos. En general, las formas solvatadas, con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua y etanol entre otros, son equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de la invención.

20 Composiciones Farmacéuticas

25 Cuando se emplea como un producto farmacéutico, un compuesto de la invención se administra típicamente en forma de una composición farmacéutica. En una modalidad, tales composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable. La frase "composición farmacéutica" se refiere a una composición adecuada para la administración en uso médico o veterinario.

30 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, Ia o Ib, solas o en combinación con un ingrediente terapéuticamente activo adicional, pueden administrarse a los sujetos por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por polvos, ungüentos o gotas), por vía bucal o como un aerosol oral o nasal. El término "parenteralmente", como se usa en la presente descripción, se refiere a los modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

35 El término "portador farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente descripción, quiere decir un relleno, diluyente, material encapsulante o formulación auxiliar no tóxico, inerte, sólido, semisólido o líquido de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son los azúcares tales como, pero no se limitan a, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como, pero no se limitan a, almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados tales como, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como, pero no se limitan a, manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como, pero no se limitan a, aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal como propilenglicol; ésteres tales como, pero no se limitan a, oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como, pero no se limitan a, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; soluciones de tampón de alcohol etílico y fosfato, así como también otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como, pero no se limitan a, laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como también agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

55 Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, así como también polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Los ejemplos de diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tales como oleato de etilo), y las mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada de una solución puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos.

60 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol-sorbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede producirse mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

65

En algunos casos, para prolongar el efecto del medicamento, puede ser deseable disminuir la absorción del medicamento de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende luego de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral puede lograrse por la disolución o la suspensión del fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se preparan por la formación de matrices de microencapsulas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. En dependencia de la relación de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el medicamento en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana o por la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En ciertas modalidades, las formas de dosificación sólidas pueden contener de 1 % a 95 % (p/p) de un compuesto de Fórmula I, la o Ib. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula I, la o Ib, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, puede estar presente en la forma de dosificación sólida en un rango de 5 % a 70 % (p/p). En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un portador inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a), cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardadores de la solución tales como parafina; f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes como caolín y arcilla de bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y sus mezclas. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

La composición farmacéutica puede ser una forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el paquete contiene cantidades discretas de preparación, tales como tabletas, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, tableta, cápsula o pastilla en sí misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma empaquetada. La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variarse o ajustarse de 0,1 mg a 1000 mg, de 1 mg a 100 mg, o de 1 % a 95 % (p/p) de una dosis unitaria, de acuerdo con la aplicación específica y la potencia del componente activo. La composición puede, si se desea, también contener otros agentes terapéuticos compatibles.

La dosis a administrar a un sujeto puede determinarse por la eficacia del compuesto particular empleado y la condición del sujeto, así como también por el peso corporal o el área de superficie del sujeto a tratar. El tamaño de la dosis también estará determinado por la existencia, la naturaleza y el alcance de cualquier efecto secundario adverso que acompañe a la administración de un compuesto particular en un sujeto particular. Al determinar la cantidad efectiva del compuesto que se administrará en el tratamiento o la profilaxis del trastorno que se está tratando, el médico puede evaluar factores tales como los niveles plasmáticos circulantes del compuesto, las toxicidades del compuesto y/o la progresión de la enfermedad, etc.

Para la administración, los compuestos pueden administrarse a una velocidad determinada por factores que pueden incluir, pero no se limitan a, la LD₅₀ del compuesto, el perfil farmacocinético del compuesto, los fármacos contraindicados, y los efectos secundarios del compuesto a diversas concentraciones, como se aplica a la masa y la salud general del sujeto. La administración puede lograrse a través de dosis únicas o divididas.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras mediante el uso de portadores tales como la lactosa o el azúcar de leche, así como también de polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y capas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente o ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los portadores mencionados anteriormente.

5 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, benzil alcohol, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, semillas de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ácido graso ésteres de sorbitán y sus mezclas.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

15 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo, ésteres de polioxietilensorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de los mismos.

20 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse por la mezcla de los compuestos con portadores no irritantes o portadores adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, derretirse en el recto o la cavidad vaginal y liberar el compuesto activo.

25 Los compuestos también pueden administrarse en forma de liposomas. Los liposomas generalmente pueden derivarse de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los ejemplos de lípidos incluyen, pero no se limitan a, fosfolípidos naturales y sintéticos, y fosfatidilcolinas (lecitinas), usadas por separado o juntas.

Se han descrito métodos para formar los liposomas, véase, por ejemplo, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y. (1976), pág. 33 y siguientes.

35 Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto descrito en la presente descripción incluyen polvos, aerosoles, pomadas e inhalantes. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propulsor necesario que pueda ser necesario. Las formulaciones oftálmicas, las pomadas para ojos, los polvos y las soluciones también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

Un compuesto de la invención también puede administrarse en formas de liberación sostenida o desde sistemas de liberación de fármacos de liberación sostenida.

45 Métodos de Uso

Los compuestos y composiciones que usan cualquier cantidad y cualquier vía de administración pueden administrarse a un sujeto para el tratamiento o prevención de la fibrosis quística, la insuficiencia pancreática, el síndrome de Sjogren (SS), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COLD) o la enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COAD).

El término "administrar" se refiere al método de poner en contacto un compuesto con un sujeto. Por lo tanto, los compuestos pueden administrarse por inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal, parental o intraperitoneal. Además, los compuestos descritos en la presente descripción pueden administrarse por inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Además, los compuestos pueden administrarse por vía transdérmica, tópica, mediante implantación, transdérmica, tópica y mediante implantación. En ciertas modalidades, los compuestos y composiciones de los mismos pueden administrarse por vía oral. Los compuestos también pueden administrarse por vía rectal, bucal, intravaginal, ocular o por insuflación. Los trastornos y afecciones modulados con el CFTR pueden tratarse de forma profiláctica, aguda y crónica mediante el uso de compuestos y composiciones de los mismos, en dependencia de la naturaleza del trastorno o afección. Típicamente, el huésped o sujeto en cada uno de estos métodos es un humano, aunque otros mamíferos también pueden beneficiarse de la administración de compuestos y composiciones de los mismos como se expone anteriormente.

65 Los compuestos de la invención son útiles como moduladores del CFTR. Por lo tanto, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad o la progresión de una enfermedad, trastorno o afección en la que está implicada la hiperactividad o inactividad del CFTR.

En una modalidad, la presente invención proporciona los compuestos de la invención, o las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para uso en la medicina. En una modalidad particular, la presente invención proporciona los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, para uso en la medicina. En una modalidad particular, la presente invención proporciona los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para uso en el tratamiento de la fibrosis quística, la insuficiencia pancreática, el síndrome de Sjogren (SS), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COLD) o la enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COAD). En una modalidad más particular, la presente invención proporciona los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para uso en el tratamiento de la fibrosis quística. En una modalidad más particular, la fibrosis quística es provocada por una mutación de clase I, II, III, IV, V y/o VI.

En una modalidad, la presente invención proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otra modalidad, la presente invención proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales en donde los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en moduladores del CFTR y amplificadores del CFTR. En otra modalidad, la presente invención proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales en donde los agentes terapéuticos adicionales son moduladores del CFTR.

En una modalidad, la presente invención proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una modalidad, la presente invención proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más correctores. En una modalidad, la presente invención proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de la fibrosis quística.

Los presentes compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse como el único agente activo o pueden administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos, que incluyen otros compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que demuestren la misma actividad terapéutica o una actividad similar y que se determinen ser seguro y eficaz para tal administración combinada. Los presentes compuestos pueden coadministrarse a un sujeto. El término "coadministrar" quiere decir la administración de dos o más agentes terapéuticos diferentes a un sujeto en una única composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas. Por lo tanto, la coadministración implica la administración al mismo tiempo de una única composición farmacéutica que comprende dos o más agentes terapéuticos o la administración de dos o más composiciones diferentes al mismo sujeto en el mismo momento o en momentos diferentes.

Los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar una enfermedad mediada por el CFTR, donde los ejemplos de los agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a los antibióticos (por ejemplo, aminoglucósidos, colistina, aztreonam, ciprofloxacina y azitromicina), los expectorantes (por ejemplo, solución salina hipertónica, acetilcisteína, dornasa alfa y denufosol), los suplementos de enzimas pancreáticas (por ejemplo, pancreatina y pancrelipasa), los bloqueadores de los inhibidores de los canales epiteliales de sodio, los moduladores del CFTR (por ejemplo, los potenciadores del CFTR, los correctores del CFTR) y los amplificadores del CFTR. En una modalidad, la enfermedad mediada por el CFTR es la fibrosis quística, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), la enfermedad del ojo seco, la insuficiencia pancreática o el síndrome de Sjogren. En una modalidad, la enfermedad mediada por el CFTR es la fibrosis quística.

En una modalidad, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con uno o dos moduladores del CFTR y un amplificador del CFTR. En una modalidad, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con un potenciador, uno o más correctores y un amplificador del CFTR. En una modalidad, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse conjuntamente con uno o más moduladores del CFTR. En una modalidad, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con un modulador del CFTR. En una modalidad, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse conjuntamente con dos moduladores del CFTR. En una modalidad, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con tres moduladores del CFTR. En una modalidad, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con un potenciador y uno o más correctores. En una modalidad, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con un potenciador y dos correctores. En una modalidad, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con un potenciador. En una modalidad, los

compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables pueden coadministrarse con uno o más correctores. En una modalidad, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con un corrector. En una modalidad, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con dos correctores. En una modalidad, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con uno o más correctores y un amplificador. En una modalidad, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con un corrector y un amplificador. En una modalidad, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con dos correctores y un amplificador. En una modalidad, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con un corrector. En una modalidad, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con dos correctores.

Los ejemplos de potenciadores del CFTR incluyen, pero no se limitan a, Ivacaftor (VX-770), CTP-656, NVS-QBW251, FD1860293, PTI-808, *N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida, y 3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-carboxamida. Los ejemplos de potenciadores también se describen en las publicaciones: WO2005120497, WO2008147952, WO2009076593, WO2010048573, WO2006002421, WO2008147952, WO2011072241, WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, WO2013038390 y; y las Solicitudes de los Estados Unidos 14/271,080, 14/451,619 y 15/164,317.

En una modalidad, el potenciador puede seleccionarse del grupo que consiste en

Ivacaftor (VX-770, *N*-(2,4-di-*tert*-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida);
 CTP-656;
 NVS-QBW251;
 FD1860293;
 PTI-808;
 2-(2-fluorobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazola-5-carboxamida;
 2-(2-hidroxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;
 2-(1-hidroxiciclopropanocarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;
 5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(trifluorometil)benzamido)-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;
 2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;
 2-(1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;
 2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-5-metil-1*H*-pirazola-3-carboxamida;
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazola-3-carboxamida;
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-5-isopropil-1*H*-pirazola-3-carboxamida;
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazola-3-carboxamida;
 5-*tert*-butil-*N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazola-3-carboxamida;
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-5-etil-1*H*-pirazola-3-carboxamida;
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-3-etil-4-metil-1*H*-pirazola-5-carboxamida;
 2-(2-hidroxiopropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-cloro-1*H*-pirazola-3-carboxamida;
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-*c*]pirazola-3-carboxamida;
 4-bromo-*N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazola-3-carboxamida;
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-cloro-5-metil-1*H*-pirazola-3-carboxamida;
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-metil-1*H*-pirazola-3-carboxamida;
 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;
 2-[(2-hidroxi-4-metil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;
 ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-1*H*-pirazola-3-carboxílico (3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-amida;
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-(3-metoxipropil)-1*H*-pirazola-3-carboxamida;
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-(2-etoxietil)-1*H*-pirazola-3-carboxamida;
 2-[[[(2*S*)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;
 2-[[[(2*R*)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;
 2-[(2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;
 [5-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)carbamoil]pirazol-1-il]metildihidrógenofosfato;
 [3-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)carbamoil]pirazol-1-il]metildihidrógenofosfato;
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-(1,4-dioxan-2-il)-1*H*-pirazola-3-carboxamida;
 5,5,7,7-tetrametil-2-[[[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propanoil]amino]-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;
 2-[[[(2*S*)-2-hidroxiopropanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;
 3-amino-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridina-2-carboxamida;

- 3-amino-*N*-[(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridina-2-carboxamida;
 3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-[(1-hidroxiciclopropil)metil]piridina-2-carboxamida;
 3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]piridina-2-carboxamida;
 5 3-amino-5-[(3-fluorofenil)sulfonil]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridina-2-carboxamida;
 (3-amino-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-il)(azetidín-1-il)metanona;
 (3-amino-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-il)[3-(hidroximetil)azetidín-1-il]metanona;
 (3-amino-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-il)(3-fluoroazetidín-1-il)metanona;
 10 3-amino-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metoxipropil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piridina-2-carboxamida;
 (3-amino-5-[[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-il)(3-hidroxi-azetidín-1-il)metanona;
 (3-amino-5-[[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-il)(3,3-difluoroazetidín-1-il)metanona;
rac-3-amino-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il]-5-[[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridina-2-
 carboxamida;
 15 3-amino-5-[[4,4-difluoropiperidin-1-il]sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)piridina-2-carboxamida;
 (3-amino-5-[[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]metanona;
 3-amino-*N*-(2-hidroxi-4-metilpentil)-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridina-2-carboxamida;
 (3-amino-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piridin-2-il)(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metanona;
 3-amino-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-5-[[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]sulfonil]piridina-2-carboxamida;
 20 3-amino-*N*-[2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)etil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridina-2-carboxamida;
 3-amino-5-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)piridina-2-carboxamida; 3-amino-5-
 [[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]piridina-2-carboxamida;
 3-amino-5-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metoxipropil]piridina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piridina-2-carboxamida; (3-amino-5-
 25 [[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]metanona;
 3-amino-5-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-*N*-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]piridina-2-carboxamida;
 (3-amino-5-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]metanona;
 3-amino-5-1[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-*N*-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]piridina-2-carboxamida;
 3-amino-5-[[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-*N*-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]piridina-2-carboxamida;
 30 3-amino-*N*-[2-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piridina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-(3-*tert*-butoxi-2-hidroxiopropil)-5-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piridina-2-carboxamida;
 [3-amino-5-(fenilsulfonil)piridin-2-il][3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il] metanona;
 {3-amino-5-[(3-fluorofenil)sulfonil]piridin-2-il}[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]metanona; y
 3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridina-2-carboxamida.

Los ejemplos no limitantes de correctores incluyen Lumacaftor (VX-809), 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-{1-
 [(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il}ciclopropanocarboxamida (VX-661),
 VX-983, GLPG2222, GLPG2665, GLPG2737, GLPG2851, GLPG3221, PTI-801, VX-152, VX-440, VX-659, VX-445,
 FDL169, FDL304, FD2052160, y FD2035659. Los ejemplos de correctores también se describen en las Solicitudes de
 40 Estados Unidos 14/925649, 14/926727, 15/205512, 15/496094, 15/287922 y 15/287911.

En una modalidad, el(los) corrector(es) pueden seleccionarse del grupo que consiste en

- Lumacaftor (VX-809);
 45 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-*H*-indol-
 5-il}ciclopropanocarboxamida (VX-661);
 VX-983;
 GLPG2665;
 GLPG2737;
 50 GLPG3221;
 PTI-801;
 VX-152;
 VX-440;
 VX-659;
 55 VX-445
 FDL169
 FDL304;
 FD2052160;
 FD2035659;
 60 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil}carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-
 2-il]benzóico;
 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil}carbonil)amino]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-
 il]benzóico;
 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil}carbonil)amino]-6-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-
 65 il]benzóico;
 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil}carbonil)amino]-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-

- il]benzóico;
 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzóico;
 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 5 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzóico;
 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 10 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzóico;
 ácido 3-({[3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoil}amino)-1-metilciclopentanecarboxílico;
 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]-*N*-
 15 [(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]benzamida;
 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzóico;
 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-7-(benciloxi)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzóico;
 20 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(2-fluoroetoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzóico;
 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzóico;
 25 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzóico;
 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-8-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzóico;
 30 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzóico;
 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzóico;
 35 ácido *rac*-3-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzóico;
 ácido *rac*-4-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzóico;
 ácido 3-[(2*S*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzóico;
 40 ácido 3-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzóico;
 ácido *rac*-3-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-feniltetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzóico;
 ácido 3-[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-feniltetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzóico;
 45 ácido 3-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-feniltetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzóico;
 ácido 4-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzóico;
 4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
 3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
 50 4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
N-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
 3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[2-(morfolin-4-il)etanosulfonil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
 55 3-ciclobutil-*N*-[2-(dimetilamino)etanosulfonil]-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
 1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(1'-metil[4,4'-bipiperidin]-1-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
 3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
 60 3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(oxolano-3-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
 3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
 3-ciclobutil-*N*-(morfolina-4-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
 3-ciclobutil-*N*-(morfolina-4-sulfonil)-1-fenil-4-[4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
 65 3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;

- ácido 3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-carboxílico;
 ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-[4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-carboxílico;
 ácido 5-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*fj*][1,3]benzodioxolo-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]pirazina-2-carboxílico;
 5 ácido 6-[(2*R*,4*R*)-4-1[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*fj*][1,3]benzodioxolo-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridina-3-carboxílico;
 ácido *trans*-4-[(2*S*,4*S*)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*fj*][1,3]benzodioxolo-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido 6-[(2*R*,4*R*)-7-(difluorometoxi)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*fj*][1,3]benzodioxolo-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridina-3-carboxílico;
 10 ácido *trans*-4-[(2*S*,4*S*)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*fj*][1,3]benzodioxolo-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido etil *trans*-4-[(2*S*,4*S*)-7-(difluorometoxi)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*fj*][1,3]benzodioxolo-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxilato;
 15 ácido *cis*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*fj*][1,3]benzodioxolo-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido *trans*-4-[(2*S*,4*S*)-7-(difluorometoxi)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*fj*][1,3]benzodioxolo-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;
 20 ácido 1-[(2*R*,4*R*)-4-1[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*fj*][1,3]benzodioxolo-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclopropano-1-carboxílico;
 ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(5*S*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*dj*][1,3]dioxolo-5-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(5*S*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*dj*][1,3]dioxolo-5-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;
 25 ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*fj*][1,3]benzodioxolo-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-7-(difluorometoxi)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*fj*][1,3]benzodioxolo-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*fj*][1,3]benzodioxolo-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;
 30 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[2-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metilpropanamido]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzóico;
 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[1-(3,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzóico;
 35 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[1-(4-bromofenil)ciclopropano-1-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzóico;
 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-4-[[1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropano-1-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzóico;
 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-4-[[1-(4-metilfenil)ciclopropano-1-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzóico;
 40 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[1-(1,5-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzóico;
 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(1*S*)-1,5-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzóico;
 45 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[[(1*S*)-1,5-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzóico;
 ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[[1-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropano-1-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-[[1-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropano-1-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico; y
 50 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[[1-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropano-1-carbonil]amino]-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico.

55 En una modalidad, el agente terapéutico adicional es un amplificador del CFTR. Los amplificadores del CFTR mejoran el efecto de los moduladores conocidos del CFTR, tales como los potenciadores y los correctores. Los ejemplos de amplificadores del CFTR incluyen PT1130 y PT1-428. También se describen los ejemplos de amplificadores en las Publicaciones Internacionales de Patentes Núm: WO2015138909 y WO2015138934.

60 En una modalidad, el agente terapéutico adicional es un estabilizador del CFTR. Los estabilizadores del CFTR mejoran la estabilidad del CFTR corregido que ha sido tratado con un corrector, corrector/potenciador u otra combinación de modulador del CFTR. Un ejemplo de un estabilizador del CFTR es el cavosonstat (N91115). También se describen los ejemplos de estabilizadores en la Publicación Internacional de Patente Núm: WO2012048181.

65 En una modalidad, el agente terapéutico adicional es un agente que reduce la actividad del bloqueador del canal epitelial de sodio (ENaC) directamente por el bloqueo del canal o indirectamente por la modulación de proteasas que conducen a un aumento de la actividad del ENaC (por ejemplo, serino proteasas, proteasas activadoras de canales).

Los ejemplos de tales agentes incluyen el camostat (un inhibidor de la proteasa similar a la tripsina), QAU145, 552-02, GS-9411, INO-4995, Aerolytic, amiloride y VX-371. Pueden encontrarse los agentes adicionales que reducen la actividad del bloqueador del canal epitelial de sodio (ENaC), por ejemplo, en las Publicaciones Internacionales de Patentes Núm: WO2009074575 y WO2013043720; y Patente de los Estados Unidos Núm. US8999976.

5

En una modalidad, el inhibidor de ENaC es VX-371.

En una modalidad, el inhibidor de ENaC es SPX-101 (S18).

Los compuestos, las sales y las composiciones de la invención pueden usarse para, por ejemplo, modular la proteína del Regulador de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR), y tratar una enfermedad tratable mediante la modulación de la proteína del Regulador de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR) (que incluye la fibrosis quística, el síndrome de Sjogren, la insuficiencia pancreática, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias).

15

Síntesis General

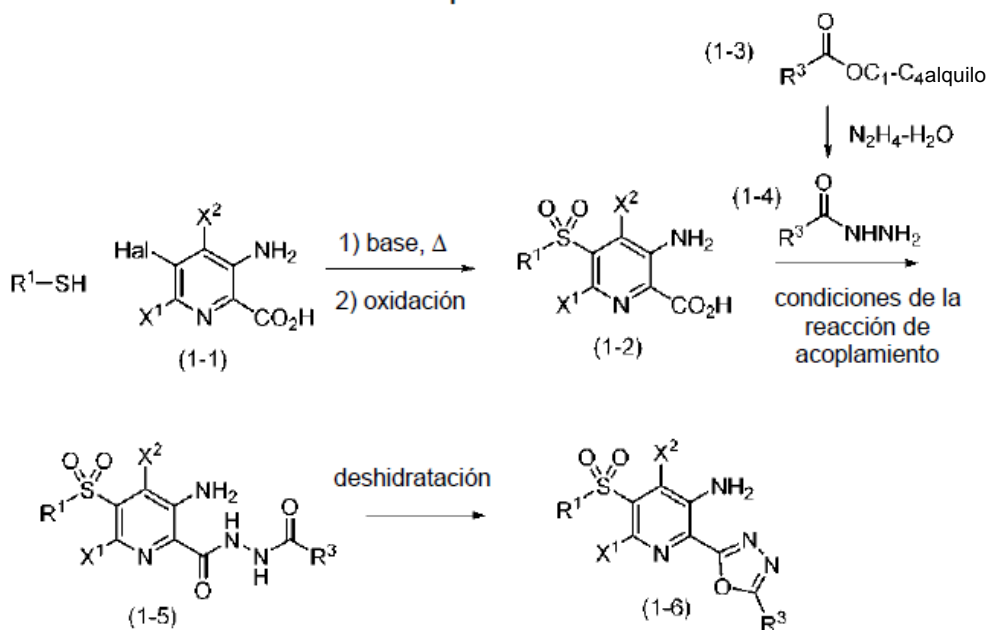
Los compuestos de la presente descripción pueden entenderse mejor en relación con los siguientes esquemas y métodos sintéticos que ilustran un medio por el cual los compuestos pueden prepararse.

20

Los compuestos de esta descripción pueden prepararse mediante una variedad de procedimientos sintéticos. Los procedimientos representativos se muestran, pero no se limitan a, los Esquemas 1-3. En los Esquemas 1-3, las variables X^1 , X^2 , R^1 y R^3 son como se describe en el Resumen, o representan un resto que puede convertirse a uno de dichos grupos mediante el uso de transformaciones químicas conocidas por un experto en la técnica.

25

Esquema 1 .



35

40

45

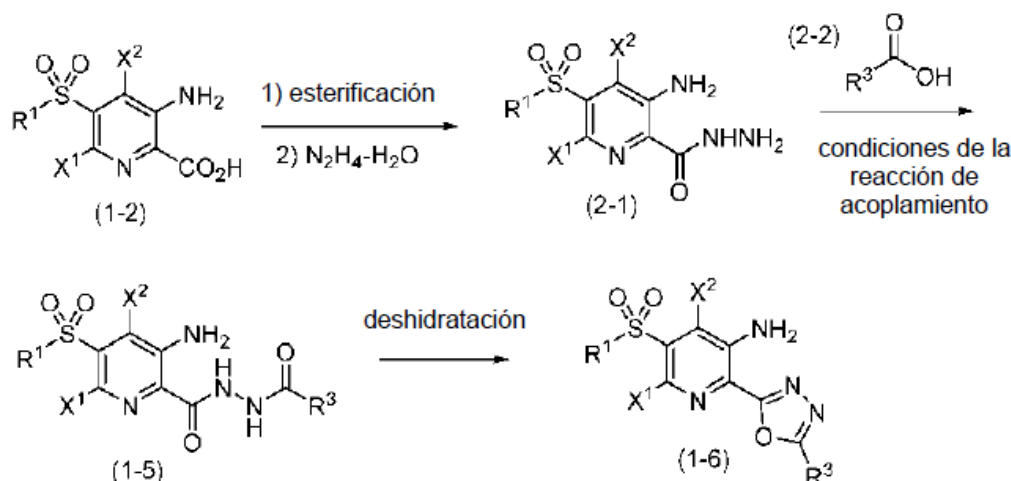
50

Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de fórmula (1-6) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (1-1). Los compuestos de fórmula (1-1), en donde Hal es un halógeno, pueden hacerse reaccionar primero con tioles (R^1-SH) en presencia de una base tal como el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o el carbonato de potasio en un solvente tal como pero que no se limita a *N,N*-dimetilacetamida que se calientan ya sea convencional o con irradiación de microondas para dar los tioéteres intermedios. Los tioéteres intermedios pueden oxidarse en una segunda etapa con peróxido de hidrógeno en un solvente tal como el ácido trifluoroacético frío para dar los compuestos de fórmula (1-2). Los ácidos carboxílicos de fórmula (1-2) pueden acoplarse con las acilhidrazinas de fórmula (1-4) para dar los compuestos de fórmula (1-5). Los ejemplos de las condiciones que se sabe que generan los compuestos de fórmula (1-5) a partir de una mezcla de un ácido carboxílico y una acilhidrazina incluyen, pero no se limitan a, agregar un reactivo de acoplamiento tal como, pero que no se limita a, *N*-(3-dimetilaminopropilo)-*N'*-etilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, EDAC o EDCI) o la sal del hidrocloreto correspondiente, 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPC1), *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridin-1-ilmetileno]-*N*-metilmetanaminio hexafluorofosfato *N*-óxido o 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio hexafluorofosfato o 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU), *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU), 2-(1*H*-

65

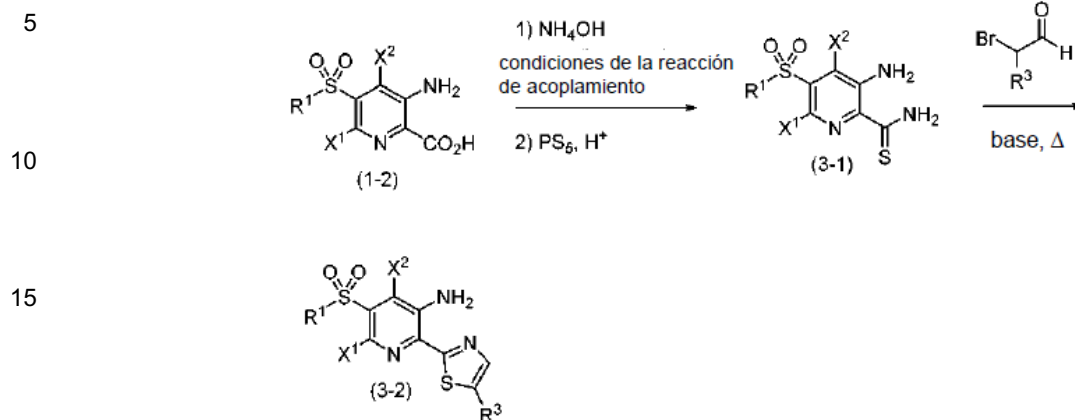
benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato (V) (HBTU) y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфинано 2,4,6-триóxido (T3P®). Los reactivos de acoplamiento pueden agregarse como un sólido, una solución o como el reactivo unido a una resina de soporte sólido. Además de los reactivos de acoplamiento, los reactivos auxiliares de acoplamiento pueden facilitar la reacción de acoplamiento. Los reactivos auxiliares de acoplamiento que se usan a menudo en las reacciones de acoplamiento incluyen, pero no se limitan al, 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). La reacción puede llevarse a cabo opcionalmente en presencia de una base tal como, pero que no se limita a, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina. La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo en solventes tales como, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, diclorometano y acetato de etilo. Las reacciones pueden llevarse a cabo a temperatura ambiente o calentarse. El calentamiento puede llevarse a cabo convencionalmente o con irradiación de microondas. Las acilhidrazinas de fórmula (1-4) están disponibles comercialmente o se preparan a partir de los ésteres de fórmula (1-3). Los ésteres de fórmula (1-3) pueden tratarse con hidrato de hidrazina en un solvente tal como, pero que no se limita al tetrahidrofurano caliente. Los compuestos de fórmula (1-5) pueden deshidratarse por el tratamiento con cloruro de *p*-toluenosulfonilo y una base tal como la trietilamina en un solvente tal como, pero que no se limita al diclorometano para dar los compuestos de fórmula (1-6). El sustituyente R³ puede manipularse adicionalmente en condiciones de reacción conocidas por un experto en la técnica para dar sustituyentes R³ como se describe en el Resumen. Los compuestos de fórmula (1-6) son representativos de los compuestos de fórmula (I).

Esquema 2



Como se muestra en el Esquema 2, los compuestos de fórmula (1-6) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (1-2) en una alternativa a la secuencia mostrada en el Esquema 1. Los compuestos de fórmula (1-2) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (2-1) en un proceso de dos etapas. En la primera etapa, los compuestos de fórmula (1-2) pueden esterificarse por la combinación de los compuestos de fórmula (1-2) con metanol o etanol en presencia de un catalizador ácido tal como, pero que no se limita al ácido sulfúrico. El calentamiento de la mezcla proporciona los ésteres intermediarios. Dichos ésteres intermediarios pueden tratarse en una segunda etapa con un hidrato de hidrazina en un solvente caliente tal como el tetrahidrofurano para dar los compuestos de fórmula (2-1). Los compuestos de fórmula (2-1) pueden acoplarse a los compuestos de fórmula (2-2) mediante el uso de las condiciones descritas en el Esquema 1 para acoplar un ácido carboxílico a una acilhidrazina para dar los compuestos de fórmula (1-5). Los compuestos de fórmula (1-5) pueden deshidratarse como se describe en el Esquema 1 para dar los compuestos de fórmula (1-6). Los compuestos de fórmula (1-6) son representativos de los compuestos de fórmula (I).

Esquema 3

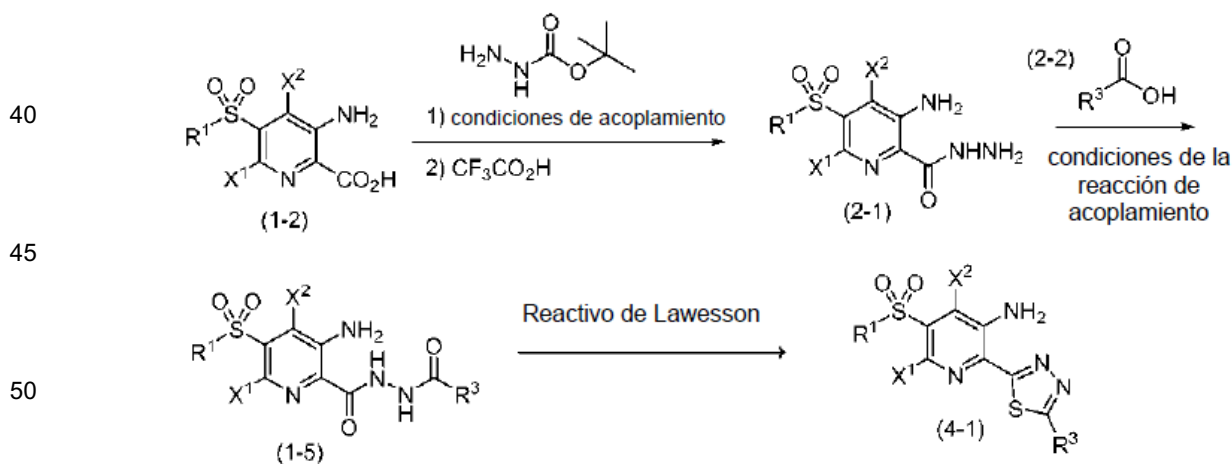


25

30

Como se muestra en el Esquema 3, los compuestos de fórmula (3-3) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (1-2). Los compuestos de fórmula (1-2) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (3-1) en un proceso de dos etapas. Los compuestos de fórmula (1-2) también pueden acoplarse con el amoníaco mediante el uso de las condiciones de acoplamiento descritas en el Esquema 1 para acoplar un ácido carboxílico y una acilhidrazina para dar las amidas primarias intermedias. Dichas amidas primarias pueden hacerse reaccionar con el pentasulfuro de fósforo en presencia de un ácido tal como el ácido clorhídrico 1 M en una mezcla caliente de solvente tal como, pero que no se limita al tetrahidrofurano y al tolueno para dar las tioamidas de fórmula (3-1). Las tioamidas de fórmula (3-1) pueden hacerse reaccionar con los α -bromoaldehídos de fórmula (3-2) en presencia de una base tal como, pero que no se limita a la piridina en un solvente caliente tal como, pero que no se limita al 2-metiltetrahidrofurano para dar los compuestos de fórmula (3-3). Los compuestos de fórmula (3-3) son representativos de los compuestos de fórmula (I).

Esquema 4



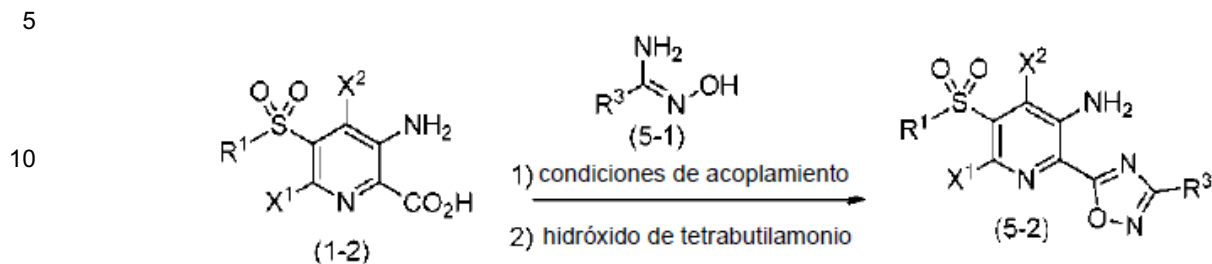
60

65

Como se muestra en el Esquema 4, los compuestos de fórmula (4-1) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (1-2) en una secuencia similar a la que se muestra en el Esquema 2. Los compuestos de fórmula (1-2) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (2-1) en un proceso de dos etapas. En la primera etapa, los compuestos de fórmula (1-2) se acoplan al carboxilato de *tert*-butilhidrazina mediante el uso de las condiciones estándar de acoplamiento de péptidos conocidas por los expertos en la técnica, y ampliamente disponibles en la literatura. El sustrato protegido con Boc puede tratarse con un ácido, tal como, pero que no se limita al TFA (ácido trifluoroacético), para proporcionar los compuestos de fórmula (2-1). Los compuestos de fórmula (2-1) pueden acoplarse a los compuestos de fórmula (2-2) mediante el uso de las condiciones descritas en el Esquema 1 para acoplar un ácido carboxílico a una acilhidrazina para dar los compuestos de fórmula (1-5). Los compuestos de fórmula (1-5) pueden tratarse con el reactivo de Lawesson para dar los compuestos de fórmula (4-1). La reacción se realiza típicamente a una temperatura elevada en un solvente tal como, pero que no se limita al tolueno. Los compuestos de

fórmula (4-1) son representativos de los compuestos de fórmula (I).

Esquema 5



20

25

Como se muestra en el Esquema 5, los compuestos de fórmula (5-2) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (1-2). Los compuestos de fórmula (1-2) pueden hacerse reaccionar con los compuestos de fórmula (5-1), en donde R³ es como se describió en la presente descripción, mediante el uso de las condiciones de acoplamiento, tales como en la presencia de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato(V) y de *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina. La reacción se realiza típicamente en un solvente, tal como, pero que no se limita al *N,N*-dimetilacetamida. El intermediario acoplado puede luego tratarse con hidróxido de tetrabutilamonio para proporcionar los compuestos de fórmula (5-2). La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente en un solvente tal como, pero que no limita al tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (5-2) son representativos de los compuestos de fórmula (I).

Procedimientos Químicos Sintéticos

30

35

Lista de abreviaturas usadas en la sección de ejemplos: min para minuto; DBU para 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCI para desorción por ionización química; DMSO para dimetilsulfóxido; EDCI para Hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; ESI para ionización por electrospray; HATU para 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato; HPLC para cromatografía líquida de alto rendimiento; MS para espectrometría de masas; RMN para resonancia magnética nuclear; wt para peso, y UPLC para cromatografía líquida de ultra alto rendimiento.

40

Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de los materiales de partida fácilmente disponibles mediante el uso de los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dieran las condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique de cualquier otra manera. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

45

Además, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y la desprotección son bien conocidas en la técnica (Protective Groups in Organic Synthesis Tercera Edición; Greene, T W and Wuts, P G M, Eds.; Wiley-Interscience: Nueva York, 1991).

50

Los siguientes métodos se presentan con detalles en cuanto a la preparación de un compuesto de la invención como se definió anteriormente y los ejemplos comparativos. Un experto en la técnica de síntesis orgánica puede preparar un compuesto de la invención a partir de materiales de partida y reactivos conocidos por los expertos en la técnica o disponibles comercialmente.

55

60

65

Todos los reactivos eran de calidad comercial y se usaron como se recibieron sin purificación adicional, a menos que se indique de cualquier otra manera. Se usaron solventes anhidros disponibles comercialmente para las reacciones realizadas en atmósfera inerte. Los solventes de grado reactivo se usaron en todos los demás casos, a menos que indique de cualquier otra manera. La cromatografía en columna se realizó sobre gel de sílice 60 (35-70 mm). La cromatografía en capa fina se llevó a cabo mediante el uso de placas de gel de sílice F-254 prereducidas (espesor 0,25 mm). Los espectros de ¹H RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Advance 300 RMN (300 MHz), un espectrómetro Agilent 400 MHz RMN o un 500 MHz RMN. Los cambios químicos (δ) para los espectros de ¹H RMN se informaron en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (δ 0,00) o el pico de solvente residual apropiado, es decir, CHCl₃ (δ 7,27), como referencia interna. Las multiplicidades se dieron como singlete (s), doblete (d), doblete de cuartetos (dq), triplete (t), cuarteto (q), quinteto (quin), multiplete (m) y ancho (br). Los espectros de MS por electrospray se obtuvieron en un espectrómetro LC/MS de la plataforma Waters o con un UPLC Waters Acquity H-Class acoplado a un espectrómetro Waters Mass detector 3100. Columnas usadas: Waters Acquity UPLC BEH C18

1,7 µm, 2,1 mm ID x 50 mm l, Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1 mm ID x 30 mm l, o Waters Xterra® MS 5 µm C18, 100 x 4,6 mm. Los métodos fueron mediante el uso de los gradientes de CH₃CN/H₂O (H₂O contiene 0,1 % de CF₃CO₂H o 0,1 % de NH₃) o los gradientes de CH₃OH/H₂O (H₂O contiene 0,05 % de CF₃CO₂H). El calentamiento por microondas se realizó con un Iniciador Biotage®.

- 5 Métodos de Purificación de Fase Inversa
- Método del Ácido Trifluoroacético
- 10 Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en una columna Phenomenex® Luna® C8 (2) 5 µm 100 Å AXIA (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y de ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un régimen de flujo de 50 ml/min (0-1,0 min 5 % A, 1,0-8,5 min gradiente lineal 5-100 % A, 8,5-11,5 min 100 % A, 11,5-12,0 min gradiente lineal 95-5 % A).
- 15 Preparación LC / MS Método TFA6
- Las muestras se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8 (2) 5 µm 100 Å AXIA (50 mm x 21,2 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y de ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un régimen de flujo de 40 ml/min (0-0,5 min 15 % A, 0,5-8,0 min gradiente lineal 15-100 % A, 8,0-9,0 min 100 % A, 7,0-8,9 min 100 % A, 9,0-9,1 min gradiente lineal 100-15 % A, 9,1-10 min 15 % A). Se usó un sistema de purificación personalizado, que consta de los siguientes módulos: bombas Gilson 305 y 306; Módulo Manométrico Gilson 806; Detector Gilson UV/Vis 155; Caja de interfaz Gilson 506C; Colector de fracciones Gilson FC204; Divisor activo Agilent G1968D; y espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. El sistema se controló mediante una combinación del software Thermo Xcalibur 2.0.7 y una aplicación personalizada escrita internamente con Microsoft Visual Basic 6.0.
- 20
- 25 Preparación LC/MS Método TFA8
- Las muestras se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8 (2) 5 µm 100 Å AXIA (50 mm x 21,2 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y de ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un régimen de flujo de 40 ml/min (0-0,5 min 35 % A, 0,5-8,0 min gradiente lineal 35-100 % A, 8,0-9,0 min 100 % A, 7,0-8,9 min 100 % A, 9,0-9,1 min gradiente lineal 100-35 % A, 9,1-10 min 35 % A). Se usó un sistema de purificación personalizado, que consta de los siguientes módulos: bombas Gilson 305 y 306; Módulo Manométrico Gilson 806; Detector Gilson UV/Vis 155; Caja de interfaz Gilson 506C; Colector de fracciones Gilson FC204; Divisor activo Agilent G1968D; y espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. El sistema se controló mediante una combinación del software Thermo Xcalibur 2.0.7 y una aplicación personalizada escrita internamente con Microsoft Visual Basic 6.0.
- 30
- 35 Preparación LC/MS Método TFA10
- Las muestras se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8 (2) 5 µm 100 Å AXIA (50 mm x 21,2 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y de ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un régimen de flujo de 30 ml/min (0-0,2 min 5 % A, 0,2-3,0 min gradiente lineal 5-100 % A, 4,1-4,5 min 100-5 % A, 4,5-5,0 min 5 % A). Se usó un sistema de purificación personalizado, que consta de los siguientes módulos: bombas Gilson 305 y 306; Módulo Manométrico Gilson 806; Detector Gilson UV/Vis 155; Caja de interfaz Gilson 506C; Colector de fracciones Gilson FC204; Divisor activo Agilent G1968D; y espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. El sistema se controló mediante una combinación del software Thermo Xcalibur 2.0.7 y una aplicación personalizada escrita internamente con Microsoft Visual Basic 6.0.
- 40
- 45 Preparación LC/MS Método AA6
- Las muestras se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8 (2) 5 µm 100 Å AXIA (50 mm x 21,2 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y acetato de amonio al 0,1 % en agua (B), a un régimen de flujo de 40 ml/min (0-0,5 min 15 % A, 0,5-8,0 min gradiente lineal 15-100 % A, 8,0-9,0 min 100 % A, 7,0-8,9 min 100 % A, 9,0-9,1 min gradiente lineal 100-15 % A, 9,1-10 min 15 % A). Se usó un sistema de purificación personalizado, que consta de los siguientes módulos: bombas Gilson 305 y 306; Módulo Manométrico Gilson 806; Detector Gilson UV/Vis 155; Caja de interfaz Gilson 506C; Colector de fracciones Gilson FC204; Divisor activo Agilent G1968D; y espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. El sistema se controló mediante una combinación del software Thermo Xcalibur 2.0.7 y una aplicación personalizada escrita internamente con Microsoft Visual Basic 6.0.
- 50
- 55 Preparación LC/MS Método AA7
- Las muestras se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8 (2) 5 µm 100 Å AXIA (50 mm x 21,2 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y acetato de amonio al 0,1 % en agua (B), a un régimen de flujo de 40 ml/min (0-0,5 min 25 % A, 0,5-8,0 min gradiente lineal 25-100 % A, 8,0-9,0 min 100 % A, 7,0-8,9 min 100 % A, 9,0-9,1 min gradiente lineal 100-25 % A, 9,1-10 min 25 % A). Se usó un sistema de purificación personalizado, que consta de los siguientes módulos: bombas Gilson 305 y 306; Módulo Manométrico Gilson 806; Detector Gilson UV/Vis 155; Caja de interfaz Gilson 506C; Colector de fracciones Gilson FC204; Divisor activo Agilent
- 60
- 65

G1968D; y espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. El sistema se controló mediante una combinación del software Thermo Xcalibur 2.0.7 y una aplicación personalizada escrita internamente con Microsoft Visual Basic 6.0.

Ejemplo 1

5

(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol

Etapas 1: ácido 3-amino-5-(4-trifluorometoxi-fenilsulfanil)-piridina-2-carboxílico

10 Una solución de ácido 3-amino-5-bromo-piridina-2-carboxílico (CAS: 870997-85-6, 3,26 g, 15 mmol), 4-(trifluorometoxi)benceno-1-tiol (CAS: 169685-29-4, 3,5 g, 18 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 2,22 mL, 15 mmol) se preparó en *N,N*-dimetilacetamida (15 mL). Esta mezcla se calentó a 140 °C por 45 minutos en un reactor de microondas. Luego, la mezcla se diluyó con una mezcla de 1% ácido acético en agua. Se obtuvo una suspensión que se filtró posteriormente. Este sólido recogido se lavó con una 1% mezcla de ácido acético/agua seguido por lavado con éter de petróleo. Después de secarse en un horno de vacío, se obtuvo el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

15

Etapas 2: ácido 3-amino-5-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridina-2-carboxílico

20 ácido 3-amino-5-(4-trifluorometoxi-fenilsulfanil)-piridina-2-carboxílico (12,5 g, 40 mmol, Etapa 1) se disolvió en ácido trifluoroacético (80 mL), y la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C con un baño de hielo. Luego, H₂O₂ (14 mL, 160 mmol) se añadió, y la mezcla se agitó a 0 °C hasta que terminó la reacción. Para tratamiento final, la mezcla se diluyó con una mezcla de 1% ácido acético en agua. Se obtuvo una suspensión que se filtró posteriormente. El sólido recogido se lavó con una 1% mezcla de ácido acético/agua seguido por lavado con éter de petróleo. Después de secarse en un horno de vacío, se obtuvo el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 363 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,26 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

25

Preparación alternativa de 3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]-*N*'-({[tri(propan-2-il)silil]oxi}acetil)piridina-2-carbohidrazida

30

Etapas 1: metil {[tri(propan-2-il)silil]oxi}acetato

35 Metil 2-hidroxiacetato (CAS: 96-35-5, 80 g, 888,9 mmol) se mezcló con imidazolo (CAS: 288-32-4, 182 g, 2,7 mol) en *N,N*-dimetilformamida seca (1 L). A esta solución, se añadió cloruro de triisopropilsililo (CAS: 13154-24-0, 228 mL, 1,1 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante toda la noche, la mezcla se apagó con NaHCO₃ saturado (1,5 L) y se extrajo posteriormente con éter de dietilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con 2 M HCl (1,4 L, 2,8 mol), agua (0,5 L) y salmuera (1 L). La capa orgánica luego se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse para producir 199 g del compuesto del título que se usó como tal.

40

Etapas 2: 2-{{[tri(propan-2-il)silil]oxi}acetohidrazida

45 Metil {[tri(propan-2-il)silil]oxi}acetato (199 g, 808,4 mmol) se disolvió en tetrahidrofuran (1 L). Solución de hidrazina acuosa (35% p/p, 200 mL, 2,2 mol) se añadió, y la mezcla se sometió a reflujo durante toda la noche. Luego, la mezcla se apagó con NaHCO₃ (1,5 L) seguido por la extracción con éter (4 x 500 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta secarse para producir 191 g de material crudo. El material crudo se precipitó durante toda la noche a partir de acetato de etilo/heptano (500 mL, 5/95) para producir 122 g del compuesto del título.

50

Etapas 3: 3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]-*N*'-({[tri(propan-2-il)silil]oxi}acetil)piridina-2-carbohidrazida

55 ácido 3-amino-5-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridina-2-carboxílico (107,3 g, 296,4 mmol) se mezcló con 2-{{[tri(propan-2-il)silil]oxi}acetohidrazida (87,5 g, 355,7 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto (EDCI, CAS: 1892-57-5, 68,3 g, 355,7 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS: 1122-58-3, 43,4 g, 355,7 mmol) en diclorometano (2 L). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego, la reacción se apagó con solución 1 N HCl (1 L, 1 mol) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera y H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse para producir 186,5 g del compuesto del título que se usó como tal.

Ejemplo 2

60

(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metildihidrógenofosfato

Etapas 1: (5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil di-*tert*-butil fosfato

65

1*H*-Tetrazolo (0,45 M en CH₃CN, 42,7 mL, 19,22 mmol) se diluyó con *N,N*-dimetilacetamida (19,22 mL), y el CH₃CN

se eliminó al vacío en un baño a temperatura de 60 °C. Después de enfriar el frasco hasta temperatura ambiente, (5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol (4 g, 9,61 mmol, Ejemplo 1) se añadió en una porción como un sólido puro, seguido por adición en forma de gotas de di-*tert*-butil *N,N*-diethylfosforamidita (4,01 mL, 14,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente, en cuyo punto el recipiente de reacción se colocó en baño de agua a temperatura ambiente, y adición en forma de gotas de peróxido de hidrógeno (30% acuoso, 2,94 mL, 96 mmol) se llevó a cabo. Se notó una exoterma demorada a una temperatura de 40 °C. Después de que el frasco se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó por 15 minutos, y el producto comenzó a precipitar fuera de la solución. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo sólido se precipitó a partir de acetato de etilo/heptanos para dar 5,255 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,49 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 6,39 (s, 2H), 5,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 1,53 (s, 18H); MS (ESI-) *m/z* 607,0 [M-H]⁻.

Etapa 2: (5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metildihidrogenofosfato

(5-{3-Amino-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil di-*tert*-butil fosfato (5,0 g, 8,22 mmol, Etapa 1) se disolvió en ácido acético (20,0 mL). HCl (1 M en ácido acético, 41,1 mL, 41,1 mmol) se añadió mediante jeringa, y la solución resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 1 minuto, un sólido comenzó a precipitar fuera de la solución. La suspensión resultante se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente, en cuyo punto los sólidos se recogieron con un embudo fritado. La torta de filtro se lavó con 5 mL de ácido acético y 2 x 10 mL de heptanos, y luego se secó hasta el peso constante en un horno de vacío por 16 horas a 35 °C para dar el compuesto del título como un sólido (3,7 g). ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58 -7,49 (m, 2H), 5,28 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H); MS (ESI-) *m/z* 495,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 3

2-(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

Etapa 1: metil 3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil-piridina-2-carboxilato

A una suspensión de ácido 3-amino-5-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridina-2-carboxílico (1,08 g, 3 mmol, Ejemplo 1-Etapa 2) en CH₃OH (20 mL), se añadieron algunas gotas de H₂SO₄. La mezcla resultante se agitó a 70 °C en un vial sellado por 72 horas. Luego, la mezcla se añadió a agua, que se llevó hasta *f* = 7 usando a solución 1 M NaOH. El precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó en el horno de vacío (50 °C) para dar el compuesto del título (0,93 g) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI+) *m/z* 377 [M+H]⁺.

Etapa 2: 3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil-piridina-2-carbohidrazida

Hidrato de hidrazina (CAS: 7803-57-8, 80% en agua, 4 mL) se añadió a una solución de metil 3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil-piridina-2-carboxilato (0,92 g, 2,44 mmol, Etapa 1) en tetrahidrofuran (15 mL). La solución se calentó a 55 °C en un vial sellado. Después de agitar durante toda la noche, la mezcla se diluyó en agua, y la suspensión resultante se filtró para dar un sólido que se lavó con agua. El secado posterior en un horno de vacío (50 °C) dio el compuesto del título (0,7 g) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI+) *m/z* 377 [M+H]⁺.

Etapa 3: 3-amino-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoil)-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridina-2-carbohidrazida

A una solución de 1-metil-2-pirrolidinona (4 mL) que contiene 3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil-piridina-2-carbohidrazida (188 mg, 0,5 mmol, 1 eq, Etapa 2), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-oxid hexafluorofosfato (190 mg, 0,5 mmol, HATU, 1 eq) y trietilamina (139 μL, 1 mmol, 2 eq), se añadió ácido 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoico (72 mg, 0,5 mmol, [CAS # 114715-77-4], 1 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que terminó la reacción. Se obtuvo el compuesto del título después de la extracción con acetato de etilo y concentración de las fracciones orgánicas combinadas. MS (ESI+) *m/z* 517 [M+H]⁺.

Etapa 4: 3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-metil-2-[[tri(propan-2-il)silil]oxi]propanoil)piridina-2-carbohidrazida

A una suspensión de 3-amino-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoil)-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridina-2-carbohidrazida (258 mg, 0,5 mmol, 1 eq, Etapa 3) y trietilamina (28 μL, 1 mmol, 2 eq) en diclorometano (15 mL) a 0 °C, triisopropilsilil trifluorometanosulfonato (108 μL, 1 mmol CAS: 80522-42-5, 2 eq) se añadió en forma de gotas. La mezcla resultante se agitó a 0 °C por 15 minutos, después de lo cual se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Después de que se completó la reacción, la mezcla se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. MS (ESI+) *m/z* 629 [M-C₃H₇]⁺.

Etapa 5: 5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]-2-[5-(1,1,1-trifluoro-2-[[tri(propan-2-il)silil]oxi]propan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-3-amina

5 A una solución de 3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]-*N'*-(3,3,3-trifluoro-2-metil-2-[[tri(propan-2-il)silil]oxi]propanoil)piridina-2-carbohidrazida (336 mg, 0,5 mmol, 1 eq, Etapa 4) y trietilamina (209 μ L, 1,5 mmol, 3 eq) en diclorometano seco (10 mL) se añadió *cloruro de p-toluenosulfonilo* (286 mg, 1,5 mmol, CAS: 98-59-9, 3 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta el completamiento. Luego, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con acuoso NaHCO_3 , se secaron con Na_2SO_4 , y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna usando éter de petróleo/acetato de etilo (9/1) como eluyente para dar el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 655 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 6: 2-(5-[3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridin-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1, 1,1 -trifluoropropan-2-ol

15 A una solución de tetrahidrofuran (5 mL) 5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]-2-[5-(1,1,1-trifluoro-2-[[tri(propan-2-il)silil]oxi]propan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-3-amina (98 mg, 0,15 mmol, 1 eq, Etapa 5), se añadió a 1 M solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofuran (0,15 mL, 0,15 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta el completamiento. Luego, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía preparativa (Columna XSelect™ CSH Prep Guard, C18 19x10 mm 5 μ m (Aguas) con una Columna XSelect™ CSH Prep OBD, C18 19x100 mm 5 μ m (Aguas) y se usó un gradiente de 0,1% ácido fórmico en agua (A) y acetonitrilo (B) a una tasa de flujo de 20 mL/minuto. Alternativamente, una Columna XBridge™ Prep Guard, C18 19x10 mm 5 μ m (Aguas) con una Columna XBridge™ Prep OBD, C18 19x100 mm 5 μ m (Aguas) y un gradiente de 0,5% NH_3 en agua (A) y acetonitrilo (B) a una tasa de flujo de 20 mL/minuto). Después de la elución, el solvente se eliminó bajo vacío para dar el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,46 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,93 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,27 (br. s, 2H), 1,84 (s, 3H).

Ejemplo 4

30 1-(5-[3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridin-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol

El compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos en la síntesis del Ejemplo 3 y substituyendo ácido 3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanoico por ácido 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoico en la Etapa 3 y produciendo la secuencia siguiente de productos intermedios: 3-amino-*N'*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanoil)-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridina-2-carbohidrazida (MS (ESI+) m/z 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$), 3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]-*N'*-(3,3,3-trifluoro-2-[[tri(propan-2-il)silil]oxi]propanoil)piridina-2-carbohidrazida (MS (ESI+) m/z 615 $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 643 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$), 5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]-2-[5-(2,2,2-trifluoro-1-[[tri(propan-2-il)silil]oxi]etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-3-amina (MS (ESI+) m/z 641 $[\text{M}+\text{H}]^+$). MS (ESI+) m/z 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,43 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,90 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,29 (br s, 2H), 6,04 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 6$ Hz, 2H).

Ejemplo 5

45 (2-[3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridin-2-il]-1,3-tiazol-5-il)metanol

Etapa 1: 3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridina-2-carboxamida

Una solución de ácido 3-amino-5-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridina-2-carboxílico (140 mg, 0,386 mmol, Ejemplo 1-Etapa 2) y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-oxid hexafluorofosfato (294 mg, 0,773 mmol, HATU) en *N,N*-dimetilformamida (1,4 mL) se trató con trietilamina (108 μ L, 0,773 mmol), se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos, se trató con un exceso de 37% solución acuosa de hidróxido de amonio (407 μ L, 3,86 mmol), y se agitó durante toda la noche. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se agitó por 15 minutos. El sólido que se formó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (129 mg, 0,357 mmol, 92% de rendimiento). MS (DCI+) m/z 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 379 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,17 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,13 - 8,09 (m, 2H), 8,02 (br s, 1H), 7,69 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,58 (br s, 1H), 7,25 (bs, 2H).

Etapa 2: 3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridina-2-carbotioamida

60 Una mezcla 3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonil]piridina-2-carboxamida (80 mg, 0,221 mmol, Etapa 1) y pentasulfuro de fósforo (49,2 mg, 0,221 mmol) en tetrahidrofuran (2 mL) se agitó a 55 °C por 45 minutos. La mezcla se trató luego con 1 M HCl (~10 mL) y tolueno (20 mL). La mezcla se agitó vigorosamente y se calentó hasta 95 °C por 2 horas, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, se concentró, se disolvió nuevamente en acetato de etilo/ CH_2Cl_2 , se trató con gel de sílice (~3 g) y se concentró hasta secarse. La suspensión de gel de sílice se transfirió a un cartucho DASI™-12 encima de una columna de gel de sílice equilibrada previamente de 25 g. La cromatografía

por elución con un gradiente de 20% a 50% acetato de etilo en heptanos proporcionó el compuesto del título (36 mg, 0,095 mmol, 43,1% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,93 (br s, 1H), 9,73 (br s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,16 - 8,11 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (br s, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H).

5

Etapas 3: 2-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3-tiazolo-5-carbaldehído

Una mezcla de 3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridina-2-carbotioamida (30 mg, 0,079 mmol, Etapa 2) y 2-bromomalonaldehído (48,0 mg, 0,318 mmol) en 2-metiltetrahidrofuran se trató con piridina (12,86 μL, 0,159 mmol), y la mezcla se calentó hasta 70 °C por 90 minutos. La mezcla se enfrió y se particionó entre acetato de etilo (50 mL) y 0,1 M acuoso HCl (15 mL). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró, se disolvió nuevamente en CH₂Cl₂/acetato de etilo, se trató con gel de sílice (~1,5 g) y se concentró hasta secarse. La suspensión de gel de sílice se transfirió a un cartucho DASi™-12 encima de una columna de gel de sílice equilibrada previamente de 12 g. La elución con un gradiente de 15% a 50% acetato de etilo en heptanos proporcionó el compuesto del título (7 mg, 0,016 mmol, 20,51% de rendimiento). MS (ESI+) *m/z* 462 (M+CH₃OH+H)⁺; MS (ESI-) *m/z* 428 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,07 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,06 - 8,01 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H).

10

15

Etapas 4: (2-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3-tiazol-5-il)metanol

20

Una solución de 2-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3-tiazolo-5-carbaldehído (7 mg, 0,016 mmol, Etapa 3) en metanol (1 mL) se trató con exceso de NaBH₄ (5 mg), se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos, se trató con 1 M HCl acuoso (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂ y acetato de etilo, se trató con gel de sílice (~1,5 g) y se concentró hasta secarse. La suspensión de gel de sílice se transfirió a un cartucho DASi™-12 encima de una columna de gel de sílice equilibrada previamente de 4 g. La cromatografía por elución con un gradiente de 50% a 100% acetato de etilo en heptanos proporcionó el compuesto del título (3 mg, 6,95 μmol, 42,7% de rendimiento). MS (ESI-) *m/z* 430 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,38 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,04 - 8,00 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,43 (s, 2H), 4,93 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,90 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H).

25

30

Ejemplo 6

2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

35

Una solución de yodobenceno (696 mg, 2,162 mmol), (2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il)oxil (TEMPO, 45,0 mg, 0,288 mmol) y (5-(3-amino-5-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol (300 mg, 0,721 mmol, Ejemplo 1) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (6,00 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. El análisis LC/MS mostró principalmente el producto deseado. La mezcla se extrajo con 60 mL de acetato de etilo y 20 mL de agua. La capa orgánica se separó y el solvente se eliminó *al vacío*. El material crudo se agitó en 20 mL de acetato de etilo, y se filtró para dar el compuesto del título (177 mg, 0,458 mmol, 63,6% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,44 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 2H), 7,30 (s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 387 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 7

45

(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol

Etapas 1: ácido 3-amino-5-((4-(trifluorometil)fenil)tio)picolínico

50

Una solución de ácido 3-amino-5-bromopicolínico (15,00 g, 69,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (150 mL) y 4-(trifluorometil)bencenotiol (11,37 mL, 83 mmol) se roció con N₂ por 20 minutos. Se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (24,14 mL, 138 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C bajo una atmósfera de N₂ por 4 horas. La reacción se vertió lentamente en una mezcla de 150 mL agua y solución acuosa 20 mL 1 M de HCl, que se enfrió hasta 0 °C. El sólido formado en el frasco que contiene la mezcla de reacción se lavó con agua (100 mL) y petróleo (30 mL x 3), y luego se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (19,5 g, 61,4 mmol, 89% de rendimiento). MS (ESI+) *m/z* 315,1 (M+H)⁺.

55

Etapas 2: ácido 3-amino-5-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)picolínico

60

ácido 3-amino-5-((4-(trifluorometil)fenil)tio)picolínico (2,000 g, 6,36 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (TFA, 15 mL) y la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C con un baño de hielo. Luego, H₂O₂ (2,60 mL, 25,5 mmol, 30% en agua) se añadió a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C por 1 hora. La mezcla se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó por 2 horas. La lechada se diluyó con una mezcla de 1% ácido acético en agua. Se obtuvo una suspensión y la mezcla se filtró posteriormente. El sólido recogido se lavó con una 1% mezcla de ácido acético/agua y luego diclorometano/metanol (10/1, 20 mL). El sólido se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,96 g, 5,66 mmol, 89% de

65

rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (brs, 2H); MS (ESI+) *m/z* 347 (M+H)⁺.

5 Etapa 3: 3-amino-*N'*-(2-hidroxiacetil)-5-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)picolino hidrazida

5 ácido 3-amino-5-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)picolínico (3,00 g, 8,66 mmol), 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (0,059 g, 0,433 mmol), y 2-hidroxiacetohidrazida (0,858 g, 9,53 mmol) se añadieron a *N,N*-dimetilformamida (20 mL). La mezcla se agitó a 25 °C por 10 minutos. 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto (2,491 g, 13,00 mmol) se añadió todo a la vez. La mezcla se agitó a 45 °C por 2 horas. Se añadió agua (20 mL). La mezcla se filtró, se lavó con acetato de etilo (3 x 10 mL), y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,4 g, 7,96 mmol, 92% de rendimiento); MS (ESI+) *m/z* 419,7 (M+H)⁺.

15 Etapa 4: 3-amino-5-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-*N'*-(2-((trisisopropilsilil)oxi)acetil)picolinohidrazida

15 A una mezcla de 3-amino-*N'*-(2-hidroxiacetil)-5-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)picolinohidrazida (6,00 g, 14,34 mmol) en *N,N*-dimetil formamida (50 mL) se añadió trietilamina (5,00 mL, 35,9 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se añadió y trifluorometil triisopropilsilanosulfonato (5,03 mL, 18,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C por 3 horas. Se añadió agua (100 mL). El sólido se filtró, se lavó con agua (50 mL x 2), se lavó con acetato de etilo (2 x 15 mL), y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (7,2 g, 12,53 mmol, 87% de rendimiento). MS (ESI+) *m/z* 575,7 (M+H)⁺.

20 Etapa 5: 5-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-2-(5-((trisisopropilsilil)oxi) metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-amina

25 Un frasco de fondo redondo de 250 mL equipado con un imán de agitación se cargó con 3-amino-5-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-*N'*-(2-((trisisopropilsilil)oxi)acetil)picolinohidrazida (3,50 g, 6,09 mmol) y se puso bajo una atmósfera de N₂. *N,N*-Dimetilpiridin-4-amina (0,074 g, 0,609 mmol), 4-metilbenceno-1-sulfonyl cloruro (1,742 g, 9,14 mmol), y acetonitrilo (35 mL) se añadieron, resultando en una lechada. La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C. *N*-Etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (3,72 mL, 21,32 mmol) se añadió lentamente mediante jeringa (la temperatura interna aumentó hasta 50 °C durante la adición) causando que la mezcla de reacción se hiciera homogénea. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C por 1 hora. La mezcla se concentró, y se añadió agua (15 mL). La mezcla se filtró, y el sólido se lavó con agua (15 mL x 2) y metanol (2 x 10 mL). El sólido se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,2 g, 5,12 mmol, 84% de rendimiento). MS (ESI+) *m/z* 557,2 (M+H)⁺.

35 Etapa 6: (5-{3-amino-5-[4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol

35 Una solución de 5-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-2-(5-((trisisopropilsilil)oxi) metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-amina (5,80 g, 10,42 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se mezcló a temperatura ambiente por 5 minutos. Se añadió tetra-*N*-Butilamonio fluoruro (1,0 M TBAF, 10,94 mL, 10,94 mmol) en tetrahidrofuran. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Después del completamiento, la reacción se concentró hasta aproximadamente 10 mL. Se añadió agua (30 mL). El sólido se filtró, y se lavó con agua (2 x 30 mL) y metanol (15 mL x 3). El sólido se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (3,57 g, 8,92 mmol, 86% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,94 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,76 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 401,0 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 8

5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazolo-2-carboxamida

50 Etapa 1: 2-(2-(3-amino-5-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)picolinoil)hidrazinil)-2-oxoacetamida

50 Un vial de 20 mL se cargó con ácido 3-amino-5-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)picolínico (0,5 g, 1,380 mmol, etapa 2 Ejemplo 1), 2-hidrazinil-2-oxoacetamida (0,213 g, 2,070 mmol), 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (9,39 mg, 0,069 mmol), y *N,N*-dimetilformamida (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto (0,397 g, 2,070 mmol) se añadió todo a la vez, y la mezcla se calentó a 45 °C por una hora. Se añadió agua (8 mL). La mezcla se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente y se filtró para proporcionar el compuesto del título (0,431 g, 0,963 mmol, 69,8% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,53 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,18 - 8,13 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 448 (M+H)⁺.

60 Etapa 2: 5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazolo-2-carboxamida

65 Un vial de 20 mL se cargó con 2-(2-(3-amino-5-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)picolinoil)hidrazinil)-2-oxoacetamida (390 mg, 0,872 mmol, Etapa 1), 4-dimetilaminopiridina (10,65 mg, 0,087 mmol), *cloruro de p-toluenosulfonilo* (316 mg, 1,656 mmol), y acetonitrilo (5,1 mL). La lechada resultante se calentó a 45 °C. La base de Hunig (*N,N*-diisopropiletilamina, 0,533 mL, 3,05 mmol) se añadió en forma de gotas lentamente y se continuó calentando a 45 °C por dos horas. Se añadió agua (8 mL) y la lechada se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente. El sólido se filtró

con papel usando la gravedad. El sólido se disolvió en 5 mL de DMSO con calentamiento a 60 °C, se enfrió, y se filtró. El sólido resultante se secó bajo vacío por 16 horas para proporcionar el compuesto del título puro (180 mg, 0,420 mmol, 48,1% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,68 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,67 (dt, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 2H), 7,32 (s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 430 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 9

{5-[3-amino-5-(4-fluorobenceno-1-sulfonyl)piridin-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metanol

10 Etapa 1: ácido 3-amino-5-((4-fluorofenil)tio)picolínico

ácido 3-amino-5-bromopicolínico (5 g, 23,04 mmol) se agitó en *N,N*-dimetilformamida (50 mL). Se añadieron 4-Fluorobencenotiol (3,54 g, 27,6 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (8,05 mL, 46,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua helada, y la *f* se ajustó hasta 5 con solución acuosa 1N de HCl. El sólido se filtró y se lavó con agua fría, seguido por éter de petróleo, para dar el compuesto del título (5,6 g, 20,77 mmol, 90% de rendimiento); MS (ESI+) *m/z* 265,7 (M+H)⁺.

15

20 Etapa 2: ácido 3-amino-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)picolínico

ácido 3-amino-5-((4-fluorofenil)tio)picolínico (3 g, 11,35 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (21 mL) y la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C con un baño de hielo. Se añadió peróxido de hidrógeno (4,64 mL, 45,4 mmol, 30% en agua) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C por 1 hora. La mezcla se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó por 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con una mezcla de 1% ácido acético en agua (150 mL). Se obtuvo una suspensión que se filtró posteriormente. El sólido recogido se lavó con agua helada (200 mL), y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, 10,02 mmol, 88% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,25 (s, 1H), 8,11-8,07 (m, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,12 (brs, 2H); MS (ESI+) *m/z* 297,7 (M+H)⁺.

25

30 Etapa 3: 3-amino-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-*N'*-(2-hidroxiacetil)picolinohidrazida

Ácido 3-amino-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)picolínico (5 g, 16,88 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol-2(1H)-ona (0,115 g, 0,844 mmol) y 2-hidroxiacetohidrazida (1,672 g, 18,56 mmol) en dimetil formamida (30 mL) se agitó a 25 °C por 10 minutos. 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto (4,85 g, 25,3 mmol) se añadió todo a la vez a la temperatura interna de 25 °C. La solución se agitó a 25 °C por 10 minutos, y se calentó hasta 45 °C por 1 hora. La mezcla de reacción se añadió a agua helada y se agitó por 3 horas. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua helada para proporcionar el compuesto del título (5,7 g, 14,70 mmol, 87% de rendimiento). MS (ESI+) *m/z* 369,7 (M+H)⁺.

35

40 Etapa 4: 3-amino-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-*N'*-(2-((trisisopropilsilil)oxi)acetil)picolinohidrazida

Una solución de 3-amino-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-*N'*-(2-hidroxiacetil)picolinohidrazida (6,2 g, 16,83 mmol) se agitó en *N,N*-dimetil formamida (45 mL) a 0 °C. Trietilamina (7,04 mL, 50,5 mmol) se añadió, y triisopropilsilil trifluorometanosulfonato (8,77 g, 28,6 mmol) se añadió lentamente. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C por 16 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua helada y se agitó por 2 horas. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua helada para proporcionar el compuesto del título (8,5 g, 15,39 mmol, 91% de rendimiento). MS (ESI+) *m/z* 525,7 (M+H)⁺.

45

Etapa 5: 5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-(5-(((trisisopropilsilil)oxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-amina

Una solución de 3-amino-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-*N'*-(2-((trisisopropilsilil)oxi)acetil)picolinohidrazida (4 g, 7,62 mmol), *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (0,931 g, 7,62 mmol) y 4-metilbenceno-1-sulfonyl cloruro (1,453 g, 7,62 mmol) se agitó en acetonitrilo (40 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 45 °C. Se añadió lentamente *N*-Etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,985 g, 7,62 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C por 2 horas, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se agitó por 1 hora. La mezcla se filtró, y el sólido se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (3,8 g, 7,13 mmol, 93% de rendimiento). MS (ESI+) *m/z* 507,7 (M+H)⁺.

50

55

Etapa 6: (5-(3-amino-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol

Una mezcla de 5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-(5-(((trisisopropilsilil)oxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-amina (8 g, 15,79 mmol) se agitó por 5 minutos en acetonitrilo (120 mL). Se añadió tetra-*N*-Butilamonio fluoruro (18,95 mL, 18,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Una solución de 0,53 mL de 85% H₃PO₄ en 75 mL de agua se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La lechada resultante se agitó a 20 °C por 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con 35 mL de solución de CH₃CN/agua a 1:5 (v/v), se lavó con 15 mL de agua, y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (5,06 g, 14,15 mmol, 90% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,13-8,08 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 10,4 Hz, 2H), 7,27 (s, 2H), 6. (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 351,7 (M+H)⁺.

60

65

Ejemplo 10

2-(5-ciclohexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

Etapa 1: *tert*-butil 2-(3-amino-5-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)picolinoil)hidrazinecarboxilato

En un vial de 20 mL se añadió ácido 3-amino-5-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)picolínico (100 mg, 0,276 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (4 mL). Se añadieron 2-(3*H*-[1,2,3]Triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1, 1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato(V) (115 mg, 0,304 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,145 mL, 0,828 mmol), seguido por *tert*-butil hidrazinecarboxilato (43,8 mg, 0,331 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se diluyó con 4 mL de acetato de etilo y se lavó con agua (1x 5 mL). La capa orgánica se concentró y se purificó usando cromatografía de gel de sílice (usando acetato de etilo en heptanos como gradiente, 5-100%, columna de 4 g) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,16 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,17 - 8,04 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 2H), 7,18 (s, 2H), 1,39 (s, 9H).

Etapa 2: 3-amino-5-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)picolinohidrazida

Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL, 12,98 mmol) a *tert*-butil 2-(3-amino-5-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)picolinoil)hidrazinecarboxilato, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno. El material crudo se suspendió en 1 mL de heptanos y se agitó durante toda la noche. El sólido resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,25 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,17 - 8,10 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (dq, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 2H).

Etapa 3: 3-amino-*N*-(ciclohexanocarboxil)-5-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)picolinohidrazida

En un vial de 4 mL se añadió ácido ciclohexanocarboxílico (25,7 mg, 0,201 mmol), 2-(3*H*-[1,2,3]Triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato(V) (70,0 mg, 0,184 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,088 mL, 0,502 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (1 mL). Se añadió 3-amino-5-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)picolinohidrazida (63 mg, 0,167 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se purificó usando el procedimiento de purificación de TFA6 de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 24,6% de rendimiento). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,20 - 8,12 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 3H), 1,62 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,43 - 1,12 (m, 6H).

Etapa 4: 2-(5-ciclohexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

En un vial de 4 mL, 3-amino-*N*-(ciclohexanocarboxil)-5-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)picolinohidrazida (20 mg, 0,041 mmol) se añadió a acetónitrilo (1 mL). Se añadieron *cloruro de p-toluenosulfonilo* (15,68 mg, 0,082 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,022 mL, 0,123 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se completó solamente al 50% por HPLC, de manera que la mezcla de reacción se calentó hasta 65 °C durante el fin de semana. La mezcla se purificó directamente usando HPLC preparativa/Método de TFA6 de MS para proporcionar el compuesto del título (5,2 mg, 27% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,8, 1,2 Hz, 2H), 3,17 - 2,99 (m, 1H), 2,05 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,83 - 1,20 (m, 8H); MS (APCI+) *m/z* 469,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

2-{5-[(*S*)-metoxi(fenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, sustituyendo ácido (*S*)-2-metoxi-2-fenilacético por ácido ciclohexanocarboxílico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,52 - 7,36 (m, 5H), 5,89 (s, 1H), 3,41 (s, 3H); MS (APCI+) *m/z* 506,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

2-{5-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, sustituyendo ácido 2-(ciclopropilmetoxi)acético por ácido ciclohexanocarboxílico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,45 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,09 - 0,94 (m, 1H), 0,56 - 0,40 (m, 2H), 0,24 - 0,15 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 471,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

2-[5-(fenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, sustituyendo ácido 2-fenoxiacético por ácido ciclohexanocarboxílico. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (dd, *J* = 8,8, 7,3 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 7,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 492,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

2-{5-[(ciclopentiloxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, sustituyendo ácido 2-(ciclopentiloxi)acético por ácido ciclohexanocarboxílico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,13 - 4,03 (m, 1H), 1,83 - 1,39 (m, 8H); MS (APCI+) *m/z* 485,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]-2-{5-[(trifluorometoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, sustituyendo ácido 2-(trifluorometoxi)acético por ácido ciclohexanocarboxílico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,77 - 7,62 (m, 2H), 5,62 (s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 484,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

2-(5-[(oxolan-3-il)oxi]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, sustituyendo ácido 2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)acético por ácido ciclohexanocarboxílico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,45 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,72 - 7,56 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,39 - 4,30 (m, 1H), 3,79 - 3,59 (m, 4H), 2,14 - 1,76 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 486,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

2-{5-[(2-metoxietoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

Etapas 1: 3-amino-*N*-(2-(2-metoxietoxi)acetil)-5-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)picolinohidrazida

En un vial de 4 mL se añadió ácido 2-(2-metoxietoxi)acético (0,4 M en *N,N*-dimetilacetamida, 199 μL, 0,08 mmol, 1,5 eq) y 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato(V) (0,12 M en *N,N*-dimetilacetamida, 500 μL, 0,063 mmol, 1,2 eq). Se añadió 3-amino-5-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)picolinohidrazida de la Etapa 2 en el Ejemplo 10 (0,10 M en *N,N*-dimetilacetamida, 500 μL, 0,053 mmol, 1,0 eq), seguido por *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (27 μL, 0,16 mmol, 3,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se purificó usando procedimiento TFA6 de fase inversa para proporcionar el compuesto del título.

Etapas 2: 2-{5-[(2-metoxietoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

El compuesto de la Etapa 1 se transfirió a un vial de 4 mL y se añadió tolueno (500 μL). Se añadió reactivo de Lawesson (32 mg, 0,08 mmol, 1,5 eq) puro al vial y la reacción se calentó hasta 110 °C por 1 hora. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno. Se añadieron agua y diclorometano y la mezcla se revolvió. La fase orgánica se eliminó, se secó bajo una corriente de nitrógeno, y se reconstituyó en DMSO/CH₃OH. El material crudo se purificó usando HPLC de fase inversa/método AA7 de MS para proporcionar el compuesto del título (6,4 mg, 25% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,74 - 3,68 (m, 2H), 3,55 - 3,48 (m, 2H), 3,27 (s, 3H); MS (APCI+) *m/z* 490,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

N-[(5-(13-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il),3,4-tiadiazol-2-il)metil]ciclopropanocarbotioamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, sustituyendo ácido 2-(ciclopropanocarboxamido)acético por ácido 2-(2-metoxietoxi)acético. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,60 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,21 - 2,04 (m, 1H), 1,12-0,99 (m, 2H), 0,99 - 0,84 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 515,8 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 19

2-{5-[(S)-metoxi(fenil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, sustituyendo ácido (S)-metoxi-fenil-acético por ácido 2-(2-metoxietoxi)acético. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 7,52 - 7,31 (m, 5H), 5,89 (s, 1H), 3,41 (s, 3H); MS (APCI+) *m/z* 522,8 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 20

(2S)-2-(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, sustituyendo ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoico por ácido 2-(2-metoxietoxi)acético. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 3H), 1,86 (s, 3H); MS (APCI+) *m/z* 514,7 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 50

2-{5-[(1R)-1-metoxietil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, sustituyendo ácido (R)-2-metoxipropanoico por ácido 2-(2-metoxietoxi)acético. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,26 - 8,14 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 2H), 4,88 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,55 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 460,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

35 2-[5-(1-metoxietil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, sustituyendo ácido 2-metoxipropanoico por ácido 2-(2-metoxietoxi)acético. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 2H), 4,88 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,56 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 460,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

45 2-{5-[(1S)-1-metoxietil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, sustituyendo ácido (S)-2-metoxipropanoico por ácido 2-(2-metoxietoxi)acético. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 2H), 4,88 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,56 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 460,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

2-{5-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, sustituyendo ácido 2-(ciclopropilmetoxi)acético por ácido 2-(2-metoxietoxi)acético. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,78 - 7,55 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,42 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,13 - 0,86 (m, 1H), 0,58 - 0,43 (m, 2H), 0,29 - 0,11 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 486,9 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 25

2-[5-(etoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, sustituyendo ácido 2-etoxiacético por ácido 2-(2-metoxietoxi)acético. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,62 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H),

1,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 460,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

5 2-[5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, sustituyendo ácido 2-metoxiacético por ácido 2-(2-metoxietoxi)acético. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,73 - 7,57 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,42 (s, 3H); MS (APCI+) m/z 446,8(M+H)⁺.

Ejemplo 27

15 2-(5-[[piridin-3-il]oxi]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, sustituyendo hidrocloreuro de ácido 2-(piridin-3-iloxi)acético por ácido 2-(2-metoxietoxi)acético. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,61 - 8,54 (m, 1H), 8,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,6, 2,9$ Hz, 1H), 7,72 - 7,56 (m, 3H), 5,79 (s, 2H); MS (APCI+) m/z 509,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

25 5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]-2-{5-[(trifluorometoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, sustituyendo ácido 2-(trifluorometoxi)acético por ácido 2-(2-metoxietoxi)acético. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 2H), 5,70 (s, 2H); MS (APCI+) m/z 500,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

30 2-(5-[[oxolan-3-il]oxi]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, sustituyendo ácido 2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)acético por ácido 2-(2-metoxietoxi)acético. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,23 - 8,13 (m, 2H), 7,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,40 - 4,33 (m, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 2H), 3,72 - 3,63 (m, 2H), 2,04 - 1,93 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 502,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

40 2-{5-[(difluorometoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, sustituyendo ácido 2-(difluorometoxi)acético por ácido 2-(2-metoxietoxi)acético. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,9, 1,1$ Hz, 2H), 6,88 (t, $J = 74,2$ Hz, 1H), 5,43 (s, 2H); MS (APCI+) m/z 482,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

50 2-(5-[[2S]-oxolan-2-il]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, sustituyendo ácido (S)-2-(tetrahidrofuran-2-il)acético por ácido 2-(2-metoxietoxi)acético. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,39 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,88 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 4,21 - 4,13 (m, 1H), 3,86 - 3,61 (m, 2H), 3,44 - 3,18 (m, 2H), 2,03 (dd, $J = 12,7, 6,3$ Hz, 1H), 1,89 - 1,78 (m, 2H), 1,54 (dd, $J = 12,2, 7,6$ Hz, 1H); MS (APCI+) m/z 486,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

60 2-(5-[[2R]-oxolan-2-il]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, sustituyendo ácido (R)-2-(tetrahidrofuran-2-il)acético por ácido 2-(2-metoxietoxi)acético. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,39 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,88 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 2H), 4,24 - 4,11 (m, 1H), 3,85 - 3,58 (m, 2H), 3,42 - 3,18 (m, 2H), 2,03 (dq, $J = 13,1, 6,8$ Hz, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 1,62 - 1,45 (m, 1H); MS (APCI+) m/z 486,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

2-{5-[(2-metoxietoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, sustituyendo ácido 2-(2-metoxietoxi)acético por ácido ciclohexanocarboxílico. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,70 - 3,66 (m, 2H), 3,50 - 3,47 (m, 2H), 3,23 (s, 3H); MS (APCI+) *m/z* 474,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

2-{5-[(1*R*)-1-metoxietil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, sustituyendo ácido (*R*)-2-metoxipropanoico por ácido ciclohexanocarboxílico. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,72 - 7,60 (m, 2H), 4,82 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,55 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 444,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

2-{5-[(1*S*)-1-metoxietil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, sustituyendo ácido (*S*)-2-metoxipropanoico por ácido ciclohexanocarboxílico. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,91 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 4,81 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,55 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 444,8(M+H)⁺.

Ejemplo 36

2-[5-(etoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, sustituyendo ácido 2-etoxiacético por ácido ciclohexanocarboxílico. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,59 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 444,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

2-[5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, sustituyendo ácido 2-metoxiacético por ácido ciclohexanocarboxílico. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,38 (s, 3H); MS (APCI+) *m/z* 430,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

2-(5-[(piridin-3-il)oxi]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, sustituyendo hidrocloreuro de ácido 2-(piridin-3-iloxi)acético por ácido ciclohexanocarboxílico. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,52 - 8,38 (m, 3H), 8,31 - 8,24 (m, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,72 - 7,57 (m, 3H), 7,46 (dd, *J* = 8,5, 4,7 Hz, 2H), 5,64 (s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 493,8(M+H)⁺.

Ejemplo 52

2-{5-[(difluorometoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, sustituyendo ácido 2-(difluorometoxi)acético por ácido ciclohexanocarboxílico. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,25 - 8,13 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 2H), 6,87 (t, *J* = 73,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 466,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

2-(5-[[2S]-oxolan-2-il]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, sustituyendo ácido (S)-2-(tetrahidrofuran-2-il)acético por ácido ciclohexanocarboxílico. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,25 - 8,11 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 2H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 3,65 - 3,57 (m, 2H), 3,28-3,02 (m, 2H), 2,13 - 1,99 (m, 1H), 1,93 - 1,76 (m, 2H), 1,74 - 1,57 (m, 1H); MS (APCI+) *m/z* 470,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 41

2-(5-[[2R]-oxolan-2-il]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, sustituyendo ácido (R)-2-(tetrahidrofuran-2-il)acético por ácido ciclohexanocarboxílico. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,43 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,21 - 8,14 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 4,29 - 4,22 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,24 - 3,08 (m, 2H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 2H), 1,71 - 1,61 (m, 1H); MS (APCI+) *m/z* 470,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 42

1-(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)etan-1-ol

Etapas 1: (S)-3-amino-*N'*-(2-hidroxiopropanoil)-5-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)picolinohidrazida

En un vial de 4 mL se añadió ácido (S)-2-hidroxiopropanoico (10,8 mg, 0,12 mmol, 1,5 eq) y 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato(V) (36,4 mg, 0,10 mmol, 1,2 eq) en *N,N*-dimetilacetamida (1,0 mL). Se añadió 3-amino-5-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)picolinohidrazida del Ejemplo 10 Etapa 2 (30,0 mg, 0,08 mmol, 1,0 eq), seguido por *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (42 µL, 0,24 mmol, 3,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La reacción se purificó usando método TFA10 de fase inversa para proporcionar el compuesto del título.

Etapas 2: (S)-3-amino-5-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)-*N'*-(2-((trisiopropilsilil)oxi)propanoil)picolinohidrazida

El material purificado de la Etapa 1 se suspendió en 500 µL diclorometano. Se añadió trietilamina (30 µL, 0,21 mmol, 2,5 eq) seguido por TIPS Triflato (trisiopropilsilil trifluorometanosulfonato, 50 µL, 0,21 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Etapas 3: (S)-5-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)-2-(5-(1-((trisiopropilsilil)oxi)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-amina

El residuo de la Etapa 2 se disolvió en 500 µL CH₃CN. Se añadieron soluciones de 4-(Dimetilamino)piridina (0,007 M, 1 mL, 0,007 mmol, 0,1 eq) y *cloruro de p-toluenosulfonilo* (0,14 M, 1 mL, 0,14 mmol, 1,9 eq), seguido por diisopropiletilamina (50 µL, 0,29 mmol, 4,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C por 1 hora y luego se purificó directamente mediante método TFA8 de fase inversa.

Etapas 4: 1-(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)etan-1-ol

El compuesto de la Etapa 3 se disolvió en tetrahidrofuran (500 µL). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofuran, 70 µL, 0,07 mmol, 1,0 eq) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó hasta que se completó por LC. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa de fase inversa/Método TFA8 de MS. Después de la purificación, la muestra aun contenía rastros de sales de tetrabutilamonio y se purificó usando el mismo método para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,21 - 8,14 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 5,05 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,54 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 430,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

2-(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, sustituyendo ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico por ácido (S)-2-hidroxiopropanoico. ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,21 - 8,14 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 1,61 (s, 6H); MS (APCI+) *m/z* 444,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 44

(1S)-1-(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-feniletan-1-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, sustituyendo ácido (S)-2-hidroxi-3-fenilpropanoico por ácido (S)-2-hidroxi-3-fenilpropanoico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,31 - 7,17 (m, 5H), 5,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,20 (dd, *J* = 7,1, 4,7 Hz, 2H); MS (APCI+) *m/z* 506,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 45

(S)-(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, sustituyendo ácido (S)-2-hidroxi-2-fenilacético por ácido (S)-2-hidroxi-3-fenilpropanoico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,19 - 8,10 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,29 (m, 3H), 6,11 (s, 1H); MS (APCI+) *m/z* 492,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

2-[3-(2-metoxipropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

En un vial de 4 mL se añadió ácido 3-amino-5-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)picolinico (60,4 mg, 0,167 mmol, 1,0 eq) en *N,N*-dimetil acetamida (1 mL). Se añadieron 2-(3H-[1,2,3]Triazol[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato(V) (69,7 mg, 0,183 mmol, 1,1 eq) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,087 mL, 0,500 mmol, 3,0 eq), seguido por (*Z*)-*N'*-hidroxi-2-metoxi-2-metilpropanimidamida (26,4 mg, 0,2 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, en cuyo punto esta se completó por LC/MS. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se diluyó con 2 mL diclorometano y se lavó con agua (1x 5 mL). El residuo de la primera etapa se diluyó con 1 mL tetrahidrofuran. Se añadió hidróxido de tetrabutilamonio (40% en peso en agua, 108 mg, 0,167 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en 0,5 mL CH₃CN y se añadió a 4 mL de agua en agitación por 30 minutos. El agua se eliminó con una pipeta, y el sólido se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa/MS usando método TFA8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,47 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,26 - 8,15 (m, 2H), 7,99 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,63 (s, 6H); MS (APCI+) *m/z* 458,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 47

2-[3-(1-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, sustituyendo *N'*-hidroxi-2-metoxi-propanimidina por (*Z*)-*N'*-hidroxi-2-metoxi-2-metilpropanimidamida y purificando la muestra después de la primera y segunda etapas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 2H), 7,96 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 2H), 4,69 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 1,53 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 444,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 48

2-[3-(oxan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, sustituyendo *N'*-hidroxitetrahidropiran-4-carboximidina por (*Z*)-*N'*-hidroxi-2-metoxi-2-metilpropanimidamida y purificando la muestra después de la primera y segunda etapas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 3,96 - 3,88 (m, 2H), 3,50 (td, *J* = 11,5, 2,3 Hz, 2H), 3,27 - 3,14 (m, 1H), 2,01 - 1,93 (m, 2H), 1,87 - 1,72 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 470,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 49

2-[3-[(4-fluorofenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, sustituyendo 2-(4-fluorofenoxi)-*N'*-hidroxi-acetamidina por (*Z*)-*N'*-hidroxi-2-metoxi-2-metilpropanimidamida y purificando la muestra después de la primera y segunda etapas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,20 - 7,06 (m, 4H), 5,38 (s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 510,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

2-[3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, sustituyendo 2-ciclopropil-*N'*-hidroxi-acetamidina por (Z)-*N'*-hidroxi-2-metoxi-2-metilpropanimidamida y purificando la muestra después de la primera y segunda etapas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 2,75 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,19 - 1,14 (m, 1H), 0,58 - 0,49 (m, 2H), 0,32 - 0,24 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 440,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 51

2-[3-[(oxolan-2-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, sustituyendo *N'*-hidroxi-2-tetrahidrofuran-2-il-acetamidina por (Z)-*N'*-hidroxi-2-metoxi-2-metilpropanimidamida y purificando la muestra después de la primera y segunda etapas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 4,29 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,80 - 3,74 (m, 1H), 3,65 - 3,56 (m, 1H), 3,00 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,11 - 1,98 (m, 1H), 1,94 - 1,77 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 1H); MS (APCI+) *m/z* 470,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, sustituyendo *N'*-hidroxiciclopropanocarboxamidina por (Z)-*N'*-hidroxi-2-metoxi-2-metilpropanimidamida y purificando la muestra después de la primera y segunda etapas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,41 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,19 - 1,09 (m, 2H), 1,10 - 1,01 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 426,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 53

2-[3-(oxolan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, sustituyendo *N'*-hidroxitetrahidrofuran-3-carboxamidina por (Z)-*N'*-hidroxi-2-metoxi-2-metilpropanimidamida y purificando la muestra después de la primera y segunda etapas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,43 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 4,07 (dd, *J* = 8,5, 7,6 Hz, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 4H), 2,42 - 2,15 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 456,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 54

2-(3-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, sustituyendo *N'*-hidroxi-2,2-dimetil-propanamidina por (Z)-*N'*-hidroxi-2-metoxi-2-metilpropanimidamida y purificando la muestra después de la primera y segunda etapas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,42 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,22 - 8,14 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); MS (APCI+) *m/z* 442,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 55

2-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, sustituyendo *N'*-hidroxi-2-metoxi-propanamidina por (Z)-*N'*-hidroxi-2-metoxi-2-metilpropanimidamida y purificando la muestra después de la primera y segunda etapas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,43 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,22 - 8,14 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 3,78 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,06 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H); MS (APCI+) *m/z* 444,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 56

2-[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, sustituyendo *N'*-hidroxi-3-metoxi-acetamidina por (Z)-*N'*-hidroxi-2-metoxi-2-metilpropanimidamida y purificando la muestra después de la primera y segunda etapas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,27 - 8,18 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,42 (s, 3H); MS (APCI+) *m/z* 430,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 57

(5-{3-amino-4-cloro-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol

5 15-[3-Amino-5-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metanol (200 mg, 0,48 mmol) se disolvió en ácido acético (5 mL). Se añadió *N*-Clorosuccinimida (CAS: 128-09-6, 640 mg, 4,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió agua, y la suspensión resultante se filtró para proporcionar 250 mg de material crudo. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa (97% 10 mM NH₄HCO₃/f 10, 3% CH₃CN) para proporcionar dos regioisómeros, Ejemplo 57 y

10 Ejemplo 64. Ejemplo 57: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,34 (s, 1H), 8,09-8,14 (m, 2H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,45 (br. s., 2H), 6,03 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 6,4 Hz, 2H), MS (ESI+) *m/z* 451 [M+H]⁺. Ejemplo 64: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,68 (s, 1H), 8,16 - 8,20 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 6,07 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 6,2 Hz, 2H), MS (ESI+) *m/z* 451 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 58

(5-{3-amino-5-[3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol

Etapa 1: metil 2-triisopropilsililoxiacetato

20 Tri-isopropilcloruro (CAS: 13154-24-0, 228 mL, 1067 mmol) se añadió a una solución de metil-glicolato (CAS: 96-35-5, 80 g, 889 mmol) y imidazolo (CAS: 288-32-4, 182 g, 1067 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (1L) bajo una atmósfera de N₂. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Después agitar durante toda la noche, cromatografía de capa fina (acetato de etilo/éter de petróleo, 35:65) mostró un consumo total del material de partida.

25 La mezcla de reacción se apagó con 1,5 L de solución saturada acuosa NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con éter de dietilo. La capa orgánica se lavó posteriormente con 1,4 L de 2N HCl acuoso (2,8 mol), 0,5 L de H₂O, y 1 L de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse para dar el compuesto del título crudo que se usó como tal en la siguiente etapa.

30 Etapa 2: 2-triisopropilsililoxiacetohidrazida

Metil 2-triisopropilsililoxiacetato (199 g, 889 mmol) se disolvió en tetrahidrofuran (1L). Se añadió monohidrato de hidrazina (CAS: 7803-57-8, 35%p/p, 203 mL, 2,222 mol), y la mezcla se sometió a reflujo. Después de agitar durante toda la noche a reflujo, la cromatografía de capa fina (acetato de etilo/éter de petróleo, 5:95) mostró un consumo total del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió y se apagó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (1,5 L). La solución resultante se extrajo con éter de dietilo (4 x 500 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró hasta secarse para proporcionar 191 g de material crudo como un sólido tipo cera. La precipitación a partir de acetato de etilo/heptano (5%, 500 mL), proporcionó 122 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,76 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,87 (d, J=4,3 Hz, 2H), 1,19-1,05 (m, 21H).

40 Etapa 3: ácido 3-amino-5-(3-trifluorometoxi-fenilsulfanil)-piridina-2-carboxílico

Una solución de ácido 3-amino-5-bromo-piridina-2-carboxílico (CAS: 870997-85-6, 500 mg, 2,3 mmol), 3-(trifluorometoxi) bencenotiol (CAS: 220239-66-7, 534 mg, 2,76 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,344 mL, 2,3 mmol) se preparó en *N,N*-dimetilacetamida (2 mL). La mezcla se calentó a 150 °C por 45 minutos en un reactor de microondas (Biotage, SW version 2,2). Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar 783 mg del compuesto del título.

50 Etapa 4: ácido 3-amino-5-(3-trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridina-2-carboxílico

ácido 3-amino-5-(3-trifluorometoxi-fenilsulfanil)-piridina-2-carboxílico (783 mg, 2,37 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (5 mL), y la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C con un baño de hielo. Luego, se añadió H₂O₂ (30% en agua, 0,968 mL, 9,48 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla se diluyó con 1% ácido acético en agua (10 mL). Se obtuvo una suspensión que se filtró posteriormente. El sólido recogido se lavó con 1% ácido acético seguido por éter de petróleo para proporcionar 652 mg del compuesto del título.

60 Etapa 5: ácido 3-amino-5-(3-trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridina-2-carboxílico *N'*-(2-triisopropilsilaniloxi-acetil)-hidrazida

A una solución de diclorometano (10 mL) que contiene ácido 3-amino-5-(3-trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridina-2-carboxílico (336 mg, 0,93 mmol), se añadió diisopropiletilamina (0,323 mL, 1,86 mmol), *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetileno]-*N*-metilmetanaminio hexafluorofosfato *N*-óxido (354 mg, 0,93 mmol) y 2-triisopropilsililoxiacetohidrazida (231 mg, 0,93 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar 540 mg del compuesto del título.

Etapa 6: 5-(3-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-2-(5-triisopropilsilaniloximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-ilamina

5 ácido 3-amino-5-(3-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridina-2-carboxílico *N'*-(2-triisopropilsilanil oxi-acetil)-hidrazida (540 mg, 0,91 mmol) se mezcló con cloruro de tosilo (522 mg, 2,74 mmol) y trietilamina (38 mL, 2,74 mmol) en diclorometano bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción se apagó con 1N NaOH acuoso y se extrajo posteriormente con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse para proporcionar 670 mg de material crudo. El material crudo se purificó por cromatografía de columna (usando diclorometano como el eluyente) para proporcionar 68 mg del compuesto del título.

Etapa 7: {5-[3-amino-5-(3-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-metanol

15 5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonil)-2-(5-triisopropilsilaniloximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-ilamina (68 mg, 0,12 mmol) se disolvió en tetrahidrofuran (2 mL). Se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (CAS: 429-41-4, 1M en tetrahidrofuran, 0,12 mL, 0,12 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. La mezcla se concentró. El material crudo se apagó con H₂O, se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar 56 mg de material crudo. Después de la trituración en diclorometano, se obtuvo 14 mg del compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,87 (m, 1H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,02 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 6,4 Hz, 2H), MS (ESI+) *m/z* 417 [M+H]⁺.

Ejemplo 59

25 (5-{3-amino-5-[2-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó como se describió en el Ejemplo 58, sustituyendo 2-(trifluorometoxi)-bencenotiol (CAS: 175278-01-0) por 3-(trifluorometoxi) bencenotiol. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,90 - 7,95 (m, 1H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,02 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 6,4 Hz, 2H), MS (ESI+) *m/z* 417 [M+H]⁺.

Ejemplo 60

35 5-amino-*N*-bencil-6-[5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida

Etapa 1: ácido 3-amino-5-bromo-piridina-2-carboxílico *N'*-(2-triisopropilsilaniloxi-acetil)-hidrazida

40 A una solución de diclorometano (200 mL) que contiene ácido 3-amino-5-bromo-piridina-2-carboxílico (CAS: 870997-85-6, 10 g, 46 mmol) se añadió diisopropiletilamina (16 mL, 92 mmol), *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilenol-*N*-metilmetanaminio hexafluorofosfato *N*-óxido (17,49 g, 46 mmol) y 2-triisopropilsililoxiacetohidrazida (11,35 g, 46 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar 25,37 g del compuesto del título.

45 Etapa 2: ácido 3-amino-5-(4-metoxi-bencilsulfanil)-piridina-2-carboxílico *N'*-(2-triisopropilsilaniloxi acetil)-hidrazida

50 Un recipiente relleno con una mezcla de ácido 3-amino-5-bromo-piridina-2-carboxílico, *N'*-(2-triisopropilsilaniloxi-acetil)-hidrazida (1 g, 2,2 mmol), diisopropiletilamina (0,768 mL, 4,4 mmol) y tolueno (10 mL) se evacuó y el recipiente de reacción se relleno con argón. Luego, se añadieron aducto de tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0)-cloroformo (68 mg, 0,07 mmol), Xantphos (4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, 76 mg, 0,13 mmol) y (4-metoxi-fenil)-metanotiol (432 mg, 2,8 mmol)). El recipiente de reacción se relleno con argón una vez más y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de sílice (usando acetato de etilo como el eluyente) y se concentró para proporcionar 759 mg del compuesto del título.

55 Etapa 3: 5-(4-metoxi-bencilsulfanil)-2-(5-triisopropilsilaniloximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-ilamina

60 Ácido 3-amino-5-(4-metoxi-bencilsulfanil)-piridina-2-carboxílico *N'*-(2-triisopropilsilaniloxi acetil)-hidrazida (160 mg, 0,29 mmol) se mezcló con cloruro de tosilo (166 mg, 0,87 mmol) y trietilamina (0,121 mL, 0,87 mmol) en diclorometano (10 mL) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 días. La mezcla se apagó con 1N NaOH acuoso y se extrajo posteriormente con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse para proporcionar 360 mg de material crudo. El material crudo se purificó adicionalmente por cromatografía rápida (SiO₂, columna de 5 g, eluída con diclorometano) para proporcionar 69 mg del compuesto del título.

65 Etapa 4: 5-amino-6-(5-triisopropilsilaniloximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridina-3-sulfonil cloruro

Una mezcla de 5-(4-metoxi-bencil-sulfonil)-2-(5-triisopropilsilaniloximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-ilamina (69 mg, 0,14 mmol) en 2 mL de una mezcla de CH₃CN/ácido acético/H₂O=7: 0,37: 0,18 se enfrió en un baño de hielo y se trató en forma de porciones con 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (CAS: 118-52-5, 54 mg, 0,28 mmol). Cuando se completó la adición, la suspensión resultante se agitó a 0 °C por 90 minutos y luego a temperatura ambiente por 6 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 98 mg del compuesto del título.

Etapas 5: bencil-metil-amida de ácido 5-amino-6-(5-triisopropilsilaniloximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridina-3-sulfónico

Una suspensión de 5-amino-6-(5-triisopropilsilaniloximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridina-3-sulfonil cloruro (98 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (2 mL) se trató con piridina (0,051 mL, 0,63 mmol) y N-metil-bencilamina (CAS: 103-67-3, 0,037 mL, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, columna de 2 g, diclorometano como eluyente) para proporcionar 36 mg del compuesto del título.

Etapas 6: 5-amino-N-bencil-6-[5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-metil-piridina-3-sulfonamida

bencil-metil-amida de ácido 5-Amino-6-(5-triisopropilsilaniloximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridina-3-sulfónico (36 mg, 0,07 mmol) se disolvió en tetrahidrofuran (1 mL). Una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, CAS: 429-41-4, 1 M en tetrahidrofuran, 0,02 mL, 0,02 mmol) se añadió y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. La mezcla se concentró hasta eliminar la mayoría del tetrahidrofuran. La mezcla de reacción se apagó con H₂O, se extrajo con acetato de etilo, se secó (con Na₂SO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar 18 mg de producto crudo. El material crudo resultante se trituró con diclorometano para proporcionar 3 mg del compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,42 (m, 3H), 7,33 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,23 (s, 2H), 6,04 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), MS (ESI+) *m/z* 376 [M+H]⁺.

Ejemplo 61

{5-[3-amino-5-(bencenosulfonil)piridin-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metanol

El compuesto del título se preparó como se describió en el Ejemplo 58 sustituyendo 3-bencenotiol (CAS: 108-98-5) por 3-(trifluorometoxi) bencenotiol. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,40 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,97 - 8,04 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,74-7,80 (m, 1H), 7,66 - 7,71 (m, 2H), 7,26 (br. s, 2H), 6,01 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), MS (ESI+) *m/z* 333 [M+H]⁺.

Ejemplo 62

(5-[3-amino-5-[4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonil]piridin-2-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanol

Etapas 1: 5-[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil-2-[5-(triisopropilsililoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piridin-3-amina

A una suspensión de 3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil-*N'*-(2-triisopropilsililoxiacetil) piridina-2-carbohidrazida (200 mg, 0,35 mmol) en tolueno seco (8 mL) se añadió reactivo de Lawesson (número CAS 19172-47-5, 155 mg, 0,38 mmol) y la solución se sometió a reflujo por 1 hora. Se añadió agua y mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó (con Na₂SO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar 178 mg material crudo. El material crudo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, columna 2 g, eluyente fue diclorometano) para proporcionar 107 mg del compuesto del título.

Etapas 2: [5-[3-amino-5-[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil-2-piridil]-1,3,4-tiadiazol-2-il] metanol

5-[4-(Trifluorometil)fenil]sulfonil-2-[5-(triisopropilsililoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piridin-3-amina (107 mg, 0,18 mmol) se disolvió en tetrahidrofuran (3 mL). Una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, CAS: 429-41-4, 1M en tetrahidrofuran, 0,18 mL, 0,18 mmol) se añadió y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. La mezcla se concentró hasta eliminar la mayoría del tetrahidrofuran. La mezcla de reacción se apagó con H₂O, se extrajo con acetato de etilo, se secó (con Na₂SO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar 140 mg de material crudo. Después de la trituración con diclorometano, 36 mg del compuesto del título se obtuvo. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,42 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,91 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 6,29 (br. s., 1H), 4,89 (br. s., 2H), MS (ESI+) *m/z* 417 [M+H]⁺, MS (ESI+) *m/z* 417 [M+H]⁺.

Ejemplo 63

(5-[3-amino-6-bromo-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol

5-[3-Amino-5-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metanol (200 mg, 0,48 mmol) se disolvió en ácido acético (5 mL). Se añadió N-bromosuccinimida (NBS, 85 mg, 0,48 mmol) y la mezcla resultante se

agitó a temperatura ambiente por 18 horas. Se añadió NBS adicional (170 mg, 0,41 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por otras 24 horas. Nuevamente, se añadió una cantidad adicional de NBS (340 mg, 0,82 mmol) y mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (con Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar 380 mg de material crudo. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa (usando una mezcla de eluentes, 97% 10 mM NH₄HCO₃/f 10 3% CH₃CN) para proporcionar el compuesto del título (Ejemplo 63) y Ejemplo 66. Ejemplo 63: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,34 (s, 1H), 8,09-8,14 (m, 2H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,45 (br. s., 2H), 6,03 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 6,4 Hz, 2H), MS (ESI+) *m/z* 496 [M+H]⁺. Ejemplo 66: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,68 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,64 (m, 2H), 6,07 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,36 (br. s., 2H), 4,78 (d, J = 6,4 Hz, 2H), MS (ESI+) *m/z* 496 [M+H]⁺.

Ejemplo 64

(5-{3-amino-6-cloro-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol

{5-[3-Amino-5-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-metanol (200 mg, 0,48 mmol) se disolvió en ácido acético (5 mL). Se añadió N-clorosuccinimida (CAS: 128-09-6, 640 mg, 4,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió agua y la suspensión resultante se filtró para proporcionar 250 mg de producto crudo. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa (usando mezcla de eluentes 97% 10 mM NH₄HCO₃/f 10 3% CH₃CN) para proporcionar ambos regioisómeros, Ejemplo 57 y el compuesto del título. Ejemplo 64: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,68 (s, 1H), 8,16 - 8,20 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 6,07 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 6,2 Hz, 2H), MS (ESI+) *m/z* 451 [M+H]⁺.

Ejemplo 65

(5-{3-amino-5-[2-(propan-2-il)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó como se describió en el Ejemplo 58 sustituyendo 2-isopropil-bencenotiol (CAS: 6262-87-9) por 3-(trifluorometoxi) bencenotiol. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,24 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,01 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,64 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 6H), MS (ESI+) *m/z* 375 [M+H]⁺.

Ejemplo 66

(5-{3-amino-4-bromo-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol

5-[3-Amino-5-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-metanol (200 mg, 0,48 mmol) se disolvió en ácido acético (5 mL). Se añadió N-bromosuccinimida (NBS, 85 mg, 0,48 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. Se añadió NBS adicional (170 mg, 0,41 mmol) y mezcla se agitó a temperatura ambiente por otras 24 horas. Se añadió una cantidad adicional de NBS (340 mg, 0,82 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (con Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar 380 mg de material crudo. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa (usando eluentes, 97% 10 mM NH₄HCO₃/f 10 3% CH₃CN) para proporcionar el compuesto del título y Ejemplo 63. Ejemplo 63: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,34 (s, 1H), 8,09-8,14 (m, 2H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,45 (br. s., 2H), 6,03 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 6,4 Hz, 2H), MS (ESI+) *m/z* 496 [M+H]⁺.

Ejemplo 66: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,68 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,64 (m, 2H), 6,07 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,36 (br. s., 2H), 4,78 (d, J = 6,4 Hz, 2H), MS (ESI+) *m/z* 496 [M+H]⁺.

Ejemplo 67

2-(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)etan-1-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, sustituyendo *N*',3'-dihidroxiopropanimidamida por (Z)-*N*'-hidroxi-2-metoxi-2-metilpropanimidamida y purificando la muestra después de la primera y segunda etapas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,20 - 8,14 (m, 2H), 7,94 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,74 - 7,60 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), 4,83 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,84 (q, J = 6,2 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,4 Hz, 2H). MS (APCI+) *m/z* 431,0 (M+H)⁺.

Ejemplos biológicos

Lista de abreviaturas usadas en la sección de ejemplos biológicos: AMPc para monofosfato de adenosina cíclico; DMSO para dimetilsulfóxido; D-PBS para solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco; y PBS para solución salina tamponada con fosfato.

5 Ensayos in vitro

Ensayo de influjo de haluro de YFP para la mutación CFTR-ΔF508

10 El ensayo de influjo de haluro de YFP midió la funcionalidad de los canales del regulador de Conductancia Transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) en la línea celular del epitelio bronquial de la fibrosis quística CFBE41o. El ensayo se usó para evaluar la capacidad de los compuestos para aumentar la probabilidad abierta de canales del CFTR existentes en la membrana. Usa la observación de que la variante de la proteína fluorescente amarilla (YFP) YFP H148Q, I152L, F47L tiene su fluorescencia sustancialmente disminuida por los iones de haluro como el Cl⁻ y el I⁻ (Galletta, L.J.V., Haggie, P.M., Verkman, A.S., 2001. Green fluorescent protein-based halide indicators with improved chloride and iodide affinities. FEBS Lett. 499, 220-224. doi:10.1016/S0014-5793(01)02561-3; Nagai, T., Ibata, K., Park, E.S., Kubota, M., Mikoshiba, K., Miyawaki, A., 2002. A variant of yellow fluorescent protein with fast and efficient maturation for cell-biological applications. Nat. Biotechnol. 20, 87-90. doi:10.1038/nbt0102-87).

20 Para este propósito, se sembraron células CFBE41o en placas de 384 pocillos (3000 células CFBE/pocillo). Un día después de la siembra, las células CFBE se transdujeron con los vectores adenovirales que dirigen la expresión del mutante CFTR AF508 y del indicador YFP. Las células se incubaron a 27 °C, 5 % de CO₂ durante 24 horas a fin de permitir para el plegamiento correcto y la migración a la membrana del canal del CFTR o tratadas con un modulador del CFTR durante 24 horas a 37 °C.

25 Al día siguiente, los canales del CFTR se activaron mediante tratamiento con inductor de AMPc forskolin (10,67 μM) y el compuesto de prueba en 1xD-PBS en un volumen total de 30 μL (de Gibco, Cat n#14090-041) durante 10 minutos antes de la adición de 30 μL de la siguiente solución de yoduro (NaI 375 mM, KI 7,5 mM, KH₂PO₄ 1,76 mM, Na₂HPO₄ 10,1 mM, glucosa 13,75 mM). La disminución de la fluorescencia inducida por el I se registró inmediatamente después de la inyección de yoduro durante 2 minutos en un FDSS/mCell (Hamamatsu). La capacidad de un compuesto para aumentar la apertura del canal se correlacionó directamente con la disminución de la fluorescencia, y se expresó como (1-(fluorescencia después de 36 segundos (F)/fluorescencia antes de la inyección (F₀))) y se obtuvo un EC₅₀ de (1-F/F₀) vs al gráfico de la concentración del compuesto.

35 Tabla I. EC₅₀ ilustrativo medido por el ensayo de influjo de haluro de YFP para la CFTR-ΔF508 de los compuestos de la invención.

Compuesto #	% de Activación	EC ₅₀ (nM)	Compuesto #	% de Activación	EC ₅₀ (nM)
1	113,82	5,57	34	102,19	21,34
3	120,51	2,36	35	98,52	20,83
4	103,69	1,8	36	102,93	12,27
5	58,29	>667	37	119,85	28,66
6	86,03	78,11	38	109,05	223,95
7	109,69	5,8	39	119,45	9,88
8	93,73	299,95	40	106,65	36,75
9	104,65	96,75	41	96,97	41,3
10	106,5	14,87	42	109,65	1,57
11	109,82	35,07	43	110,8	<0,77
12	100,38	8,52	44	105,25	1,63
13	100,57	327,1	45	109,25	1,13
14	116,8	67,87	46	82,3	>1660
15	113,65	6,94	47	59,4	>1660
16	110,75	78,12	48	6,28	>4990
17	117,3	11,39	49	29,2	>3325

Compuesto #	% de Activación	EC ₅₀ (nM)	Compuesto #	% de Activación	EC ₅₀ (nM)
18	106,2	9,09	50	45,59	>1660
19	97,54	349,8	51	23,23	>3325
20	97,45	8,12	52	3,42	>4990
21	109,42	8,54	53	15,28	>4990
22	112,9	15,17	54	12,02	>4990
23	100,92	37,09	55	2,76	>4990
24	100,82	13,75	57	93,64	2. 4 1
25	104,42	4,4	58	104,91	3,51
26	101,69	3,33	59	106,56	4,2 5
27	96,45	150,75	60	122,9	15,31
28	50,3	1660	61	97,36	97,4
29	102,9	16,04	62	113	<0,44
30	94,98	3,61	63	109,95	<0,39
31	102,85	36,92	64	122	<0,46
32	105,02	36,55	65	106,55	<1,05
33	103,5	39,84	66	<1,18	100,47

Ensayo de influjo de haluro de YFP para la mutación CFTR-G551D

El ensayo de influjo de haluro de YFP midió la funcionalidad de los canales del regulador de Conductancia Transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). El ensayo se usó para evaluar la capacidad de los compuestos para aumentar la apertura del canal de los canales mutantes del CFTR existentes en la membrana. Usa la observación de que la variante de la proteína fluorescente amarilla (YFP) YFP H148Q, I152L, F47L tiene su fluorescencia sustancialmente disminuida por los iones de haluro como el Cl⁻ y el I⁻ (Galletta, L.J.V., Haggie, P.M., Verkman, A.S., 2001. Green fluorescent protein-based halide indicators with improved chloride and iodide affinities. FEBS Lett. 499, 220-224. doi:10.1016/S0014-5793(01)02561-3).

Para este propósito, se sembraron células HEK293 en placas de 96 pocillos. Durante la siembra, las células se transfectaron inversamente con los vectores plasmídicos que dirigen la expresión del mutante del CFTR G551D y del indicador YFP. Las células se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂ durante 24 horas para permitir una expresión suficiente de la proteína CFTR.

Al día siguiente los canales del CFTR se activaron por tratamiento con el inductor de cAMP Forskolin (10,67 M) y el compuesto de ensayo en D-PBS (Gibco) durante 10 minutos antes de la adición de una solución de I⁻ (NaI 137 mM, KI 2,7 mM, 1,76 mM KH₂PO₄, 10,1 mM Na₂HPO₄, glucosa 5 mM). La disminución de la fluorescencia inducida por el I⁻ se registró inmediatamente después de la inyección de I⁻ durante 7 segundos. La capacidad de un compuesto para aumentar la apertura del canal se correlacionó directamente con la disminución de la fluorescencia, y se expresó como (1-(fluorescencia después de 7 segundos (F)/fluorescencia antes de la inyección (F₀))) y se obtuvo un EC₅₀ de a(1-F/F₀) vs el gráfico de la concentración del compuesto.

Se desarrollaron ensayos similares de YHA para los otros mutantes defectuosos de la activación del canal del CFTR o defectuosos en la conductancia del canal para determinar el efecto del compuesto sobre la actividad del canal. Los ejemplos de mutantes son G178R, G1349D, S549N, R117H, R334W. Este ensayo también se usó para los mutantes adicionales del CFTR de clase I, que incluyen G542X, W1282X; para los mutantes de clase II que incluyen N1303K, y para los mutantes de clase III que incluyen S1251N; o el CFTR de tipo salvaje.

Tabla II. EC₅₀ ilustrativo medido por el ensayo de flujo de haluro de YFP para la CFTR-G551D de los compuestos de la invención.

Compuesto #	% de Activación	EC ₅₀ (nM)
1	37,7	>10 000
3	49,0	181
4	34,3	>6768,2
5	0,3	>10 000

Tabla III. EC₅₀ ilustrativo medido por el ensayo de flujo de haluro de YFP para la CFTR-G178R de los compuestos de la invención.

Compuesto #	% de Activación	EC ₅₀ (nM)
1	67,2	196
3	57,4	1440

Tabla IV. EC₅₀ ilustrativo medido por el ensayo de flujo de haluro de YFP para la CFTR-G1349D de los compuestos de la invención.

Compuesto #	% de Activación	EC ₅₀ (nM)
1	72,8	137
3	58,6	44,9

Tabla V. EC₅₀ ilustrativo medido por el ensayo de flujo de haluro de YFP para la CFTR-S549N de los compuestos de la invención.

Compuesto #	% de Activación	EC ₅₀ (nM)
1	75,4	275
3	56,3	55,9

Tabla VI. EC₅₀ ilustrativo medido por el ensayo de flujo de haluro de YFP para la CFTR-R117H de los compuestos de la invención.

Compuesto #	% de Activación	EC ₅₀ (nM)
1	88,7	184
3	89,0	35,5

Ensayos celulares

Las mediciones electrofisiológicas en los cultivos primarios de células epiteliales bronquiales humanas son un sustituto preclínico útil de la eficacia clínica (Rowe, S.M., Verkman, A.S., 2013. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Correctors and Potentiators. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 3, a009761. doi:10.1101/cshperspect.a009761), por lo tanto, los compuestos se evalúan en una cámara Ussing y/o un ensayo TECC que son ensayos de medición electrofisiológica.

Ensayo de cámaras Ussing

Protocolo

El ensayo de las cámaras Ussing mide la funcionalidad del regulador de Conductancia Transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) por la medición de la corriente de cortocircuito (I_{sc}) que se genera sobre la membrana basolateral y apical de las células epiteliales pulmonares.

Para medir la I_{SC} , el epitelio se cortocircuita por la inyección de una corriente que se ajusta mediante un amplificador de retroalimentación para mantener el potencial transepitelial (V_t) a 0 mV. La cantidad de corriente requerida se ajusta mediante un circuito de retroalimentación y se mide continuamente. De forma intermitente, el voltaje se fija a valores diferentes de 0 mV, lo que permite una estimación de la resistencia transepitelial (R_t).

Para este propósito, las células epiteliales bronquiales aisladas de los pacientes con CF homocigotos para la mutación CFTR $\Delta F508$ (hAEC-CF, Epithelix) o heterocigotos para las mutaciones CFTR G551D y $\Delta F508$ (Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill) se colocan en placas en recubiertas con soportes de colágeno tipo IV Snapwell™ (Corning-Costar). Los epitelios de las vías respiratorias humanas se generan mediante la provisión de una interfaz aire-líquido durante 21 días para formar los cultivos polarizados bien diferenciados que se asemejan al epitelio ciliado pseudoestratificado *in vivo* (Fulcher, M.L., Gabriel, S., Burns, K.A., Yankaskas, J.R., Randell, S.H., 2005. Well-differentiated human airway epithelial cell cultures. *Methods Mol. Med.* 107, 183-206). En el caso de las muestras homocigotas CFTR AF508, las células diferenciadas se tratan con VX809 3 μ M (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 USA, Cat n#S 1565) para permitir una expresión suficiente de la proteína CFTR con plegamiento correcto en la membrana (48 horas de tratamiento basolateral y 24 horas de tratamiento apical), antes de los registros electrofisiológicos. Para los heterocigotos G551D/AF508, se usan células diferenciadas como tales para los registros.

Para el registro electrofisiológico, los epitelios de las vías respiratorias humanas se montan en cámaras Ussing para medir la corriente de cortocircuito (I_{SC}). Los epitelios se bañan en una solución de NaCl-Ringer (NaCl 120 mM, NaHCO₃ 25 mM, CaCl₂ 1,2 mM, MgCl₂ 1,2 mM, KH₂PO₄ 0,8 mM, K₂HPO₄, pH 7,4, glucosa 5 mM) en el lado basolateral y una solución de glutamato-Ringer (glutamato de sodio 120 mM, NaHCO₃ 25 mM, CaCl₂ 1,2 mM, MgCl₂ 1,2 mM, KH₂PO₄ 0,8 mM, K₂HPO₄ 0,8 mM, pH 7,4, glucosa 5 mM) en el lado apical para generar un gradiente de Cl⁻. Ambas cámaras se gasifican con 95 % de O₂, 5 % de CO₂ y se mantienen a 27 °C. La amiloride apical se usa para inhibir las corrientes endógenas de ENaC, mientras que la Forskolin se aplica tanto en el lado apical como en el basolateral para estimular el CFTR. Después de la activación de la Forskolin, se agregan los compuestos en ambos lados para probar su potencial para aumentar la activación del CFTR. El aumento en la I_{SC} se usa como una medida para el aumento de la actividad del CFTR, los valores de EC₅₀ pueden generarse por la medición del impacto de diferentes concentraciones del compuesto en la corriente de cortocircuito en las células primarias, para este propósito se usa la misma Snapwell™ para la adición de cantidades crecientes del compuesto y el aumento en la señal de la I_{SC} en cada etapa se transforma luego en una curva de respuesta a la dosis. El Inh-172, un inhibidor específico para el CFTR, se usa para probar la especificidad de los compuestos probados.

Ensayo de TECC

Protocolo de células epiteliales bronquiales primarias

El ensayo de TECC (Transepithelial Clamp Circuit, EP-design) mide la funcionalidad del regulador de Conductancia Transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) por la medición de la corriente de cortocircuito (I_{SC}) generada sobre la membrana basolateral y apical de las células epiteliales pulmonares. En el TECC, el potencial transepitelial PD y la resistencia transepitelial (R_t) se miden en un circuito abierto y se transforman en la I_{SC} mediante el uso de la ley de Ohm. 24 pozos pueden medirse simultáneamente lo que permite un mayor rendimiento en comparación con las cámaras Ussing.

Para este propósito, las células epiteliales bronquiales aisladas de los pacientes con CF homocigotos para la mutación CFTR AF508 (hAEC-CF, McGill, UNC) se colocan en placas con soportes recubiertas con colágeno tipo IV Transwell® (Costar). Los epitelios de las vías aéreas humanas se generan mediante la provisión de una interfaz aire-líquido durante 21 días para formar los cultivos polarizados bien diferenciados que se asemejan al epitelio ciliado pseudoestratificado *in vivo* (Fulcher, M.L., Gabriel, S., Burns, K.A., Yankaskas, J.R., Randell, S.H., 2005. Well-differentiated human airway epithelial cell cultures. *Methods Mol. Med.* 107, 183-206). En el caso de las muestras homocigotas CFTR AF508, las células diferenciadas se tratan con VX809 3 mM (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 USA, Cat n#S1565) o GLPG2222 0,15 μ M para permitir una expresión suficiente de la proteína CFTR con plegamiento correcto en la membrana (48 horas de tratamiento basolateral y 24 horas de tratamiento apical), antes de los registros electrofisiológicos.

La información sobre los compuestos puede recuperarse en las muestras homocigotas CFTR AF508 que observan una mayor actividad del CFTR cuando los compuestos se agregan en un modo agudo o en un modo crónico.

Para el modo agudo, para el registro electrofisiológico, los epitelios de las vías respiratorias humanas se montan en la placa de calentamiento de TECC para la medición electrofisiológica y se mantienen a 37 °C. Los epitelios se bañan en una solución de NaCl-Ringer (NaCl 120 mM, NaHCO₃ 25 mM, CaCl₂ 1,2 mM, MgCl₂ 1,2 mM, KH₂PO₄ 0,8 mM, K₂HPO₄ 0,8 mM, pH 7,4, glucosa 5 mM) tanto en el lado basolateral como en el apical. La amiloride apical se usa para inhibir las corrientes endógenas de ENaC, mientras que la Forskolin se aplica tanto en el lado apical como en el basolateral para estimular el CFTR. Después de la activación de la Forskolin, se agregan los compuestos en ambos lados para probar su potencial para aumentar la activación del CFTR. Las mediciones se realizan durante un período de 20 minutos con registros cada 2 minutos. El aumento en la I_{SC} se usa como una medida para el aumento de la actividad del CFTR, los valores de EC₅₀ pueden generarse por la medición del impacto de las diferentes

concentraciones del compuesto en la I_{SC} en las células primarias, para este propósito cada transwell se trata con una concentración diferente del compuesto. El Inh-172, un inhibidor específico para el CFTR, se usa para probar la especificidad de los compuestos probados.

5 Se realizan registros de TECC similares mediante el uso de las células primarias para otros mutantes defectuosos de la activación del canal del CFTR o con defectos de la conductancia del canal para determinar el efecto del compuesto sobre la actividad del canal. Los ejemplos de los mutantes incluyen R117H, G178R. De manera similar, las células primarias que contienen los mutantes del CFTR de clase I, que incluyen G542X, W1282X; y los mutantes adicionales de clase II que incluyen N1303K pueden usarse para los registros electrofisiológicos.

10

Resultados

Cuando se sometió a este protocolo, se obtuvieron los siguientes valores. La diferencia entre la ΔI_{sc} se midió como el DMSO (línea de base) y la ΔI_{sc} medida con el compuesto probado.

15

Mediciones del EC_{50} del ensayo de TECC de CFTR AF508

Tabla VII. EC_{50} del ensayo de TECC en CFTR $\Delta F508$ para los compuestos ilustrativos de la invención.

20

Compuesto #	EC_{50} (nM)
1	40
4	6

25

Los datos que se proporcionan en la presente solicitud demuestran que los compuestos de la invención demuestran actividad *in vitro* y pueden ser útiles *in vivo* en el tratamiento de la fibrosis quística.

30

Se entiende que la descripción detallada anterior y los ejemplos que la acompañan son meramente ilustrativos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5

10

15 en donde

X¹ y X² se seleccionan independientemente de

20

H;
halo;
C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo;
C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de

25

-OH;
C₁₋₄ alcoxi; o
NR^{8A}R^{8B};

30

-NR^{9A}R^{9B};
ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados; fenoxi
opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados; o fenilo opcionalmente
sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;

R¹ es

35

C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de

40

-OH;
C₁₋₄ alcoxi; o
heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente
seleccionados del grupo que consiste en O, S y N;

45

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁴ independientemente seleccionados;
heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido a N que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente
seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S, en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente
sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;
heterociclo monocíclico de 4-6 miembros unido a N que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente
seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, fusionado a un fenilo, en donde el heterociclo monocíclico
y el fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;
C₃₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados; o -
NR⁶R⁷;

50

R² es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente
seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente
sustituido con uno o más grupos R³ independientemente seleccionados;
cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

55

C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de

60

C₃₋₇ cicloalquilo; en donde el C₃₋₇ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A
independientemente seleccionados;
heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente
seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente
sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;
fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente
seleccionados; C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente
seleccionados de C₃₋₇ cicloalquilo, halo o -OCH₃;

65

- 5
 -OR¹¹;
 -OH;
 halo;
 -CN;
 -OC(O)R¹⁰;
 -OS(O)₂OH;
 -NHC(=S)R¹¹; o
 -OP(O)(OH)(OH);
- 10
 -C(O)NH₂;
 fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados; heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;
- 15
 C₃₋₇ cicloalquilo; en donde el C₃₋₇ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados; y
 heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;
- 20
 cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:
- 25
 halo;
 C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo; y
 C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo;
- 30
 cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:
- 30
 -OH;
 halo;
 C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de C₁₋₄ alcoxi, halo o -OH; y
 C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo;
- 35
 R⁶ es H, C₁₋₄ alquilo o C₃₋₇ cicloalquilo en donde el C₃₋₇ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;
 R⁷ es
- 40
 C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de
- 40
 halo;
 fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de
- 45
 halo;
 C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo; o
 C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo;
- 50
 C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo; o
 heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵ independientemente seleccionados;
- 55
 cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en
- 55
 H; y
 C₁₋₄ alquilo;
- 60
 R^{9a} y R^{9b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
- 60
 H;
 C₁₋₄ alquilo; y
 C₃₋₇ cicloalquilo; y
- 65
 cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en
- 65
 C₁₋₆ alquilo; y

fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;

5 cada R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;

10 heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados;

C₃₋₇ cicloalquilo; en donde el C₃₋₇ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados; y

15 fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A independientemente seleccionados; y

cada R^A se selecciona independientemente del grupo que consiste en

20 -CN,
halo;
C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo; y
C₁₋₄ alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halo.

25 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con un grupo R⁴ independientemente seleccionado.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es fenilo sustituido con un -CF₃.

30 4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X¹ y X² son cada uno H.

35 5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S, y N, en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con un grupo R³.

40 6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, o tiazolilo en donde el 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y tiazolilo están sustituidos con un R³ independientemente seleccionado.

7. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de

45 -OH;
halo; o
-OP(O)(OH)(OH).

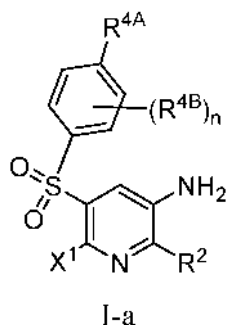
50 8. El compuesto de la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de

55 -OH;
halo; o
-OP(O)(OH)(OH).

9. El compuesto de la reivindicación 1 de Formula I-a, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

60

65



en donde

n es 0, 1, o 2;

R^{4A} es H, F, -CH₃, -CH(CH₃)₂, t-Bu, CF₃, -OCH₃, -OCH(CH₃)₂, o -OCF₃;

cada R^{4B} es independientemente F o -OCF₃; y

X¹ y R² son como se expone en la reivindicación 1.

10. El compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X¹ es H.

11. El compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 0; y R^{4A} es -OCF₃.

12. El compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X¹ es H; n es 0; R^{4A} es -OCF₃; R² es 1,3,4-oxadiazolilo o tiazolilo sustituido con un R³; y R³ es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de

-OH;

halo; o

-OP(O)(OH)(OH).

13. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol;

(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metildihidrógenofosfato;

2-(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

1-(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol;

(2-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3-tiazol-5-il)metanol; 2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina;

(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol;

5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;

{5-[3-amino-5-(4-fluorobenceno-1-sulfonyl)piridin-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metanol;

2-(5-ciclohexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina;

2-{5-[(S)-metoxi(fenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina;

2-{5-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina;

2-{5-(fenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina;

2-{5-[(ciclopentiloxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina;

5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]-2-{5-[(trifluorometoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-3-amina;

2-(5-[(oxolan-3-il)oxi]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina;

2-{5-[(2-metoxietoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina;

N-[(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]ciclopropanecarbotioamida;

2-{5-[(S)-metoxi(fenil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina;

(2S)-2-(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-2-il}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-{5-[(1R)-1-metoxietil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina;

2-{5-(1-metoxietil)-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina;

2-{5-[(1S)-1-metoxietil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina;

2-{5-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonyl]piridin-3-amina;

- 2-[5-(etoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-(5-[(piridin-3-il)oxi]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 5 5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]-2-[5-[(trifluorometoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]piridin-3-amina;
 2-(5-[(oxolan-3-il)oxi]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[5-[(difluorometoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-(5-[(2S)-oxolan-2-il]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-(5-[(2R)-oxolan-2-il]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 10 2-[5-[(2-metoxietoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[5-[(1R)-1-metoxietil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[5-[(1S)-1-metoxietil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[5-(etoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 15 2-(5-[(piridin-3-il)oxi]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[5-[(difluorometoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-(5-[(2S)-oxolan-2-il]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-(5-[(2R)-oxolan-2-il]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 1-(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)etan-1-ol;
 2-(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ol; (1S)-1-(5-{3-
 20 amino-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-feniletan-1-ol;
 (S)-5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il}(fenil)metanol;
 2-[3-(2-metoxipropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[3-(1-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 25 2-[3-(oxan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[3-[(4-fluorofenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[3-[(oxolan-2-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 30 2-[3-(oxolan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-(3-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 2-[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-3-amina;
 (5-{3-amino-4-cloro-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol;
 (5-{3-amino-5-[3-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol;
 35 (5-{3-amino-5-[2-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol;
 5-amino-*N*-bencil-6-[5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida;
 {5-[3-amino-5-(bencenosulfonil)piridin-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metanol;
 (5-{3-amino-5-[4-(trifluorometil)bencono-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanol;
 (5-{3-amino-6-bromo-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol;
 40 (5-{3-amino-6-cloro-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol;
 (5-{3-amino-5-[2-(propan-2-il)bencono-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol;
 (5-{3-amino-4-bromo-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol; y
 2-(5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)etan-1-ol.
- 45 14. El compuesto de la reivindicación 13, que es (5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)bencono-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en
 50 combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.
16. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 15, para su uso en medicina.
- 55 17. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.
- 60 18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más correctores o uno o más agentes terapéuticos adicionales.
19. La composición farmacéutica de la reivindicación 18 en donde los agentes terapéuticos adicionales se
 65 seleccionan del grupo que consiste en moduladores de CFTR y amplificadores de CFTR, preferentemente moduladores de CFTR.