SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-162310- -00000-0000
Fecha: 2012-09-19 16:40:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCIÓN

TITULO: DERIVADO DE PIRIDINA Y PIRAZINA PARA EL TRATAMIENTO DE FIBROSIS QUÍSTICA (CF).

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 19 de Septiembre 2012

P2012/000113

OLARTEM

OLARTE MOURE & ASO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-162310- -00000-0000

Fecha: 2012-09-19 16:40:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2012/000113**

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2)

SOLICITANTE (71)

Nombre: NOVARTIS AG
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
Nacionalidad o Domicilio: Suiza
Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá D.C.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2011/054038 Fecha Marzo 17, 2011

Publicación Internacional No. WO 2011/113894 Fecha Septiembre 22, 2011

(6) **Título (54)** **DERIVADO DE PIRIDINA Y PIRAZINA PARA EL TRATAMIENTO DE FIBROSIS QUÍSTICA (CF).**

Clasificación Internacional (51) C07D 213/81; C07D 241/28; C07D 401/04; C07D 403/04; C07D 405/12; C07D 413/04; C07D 413/12; A61K 31/443; A61P 11/12.

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Marzo 19, 2010	61/315,509
US	Febrero 11, 2011	61/441,853

(9) **Comprobante de pago No.** 12- _____ **Fecha** _____

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [x] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0089992

Bogotá D.C., Agosto 31 de 2012 - 16:19:58

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	494783634	31/08/2012	5.310.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	590.000.00	590.000.00
				$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-162310- -00000-0000

Fecha: 2012-09-19 16:40:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2011/054038

Urs BAETTIG
Novartis Pharmaceuticals UK Limited,
Horsham Research Centre, Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Suiza

Kamlesh Jagdis BALA
Novartis Pharmaceuticals UK Limited,
Horsham Research Centre, Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

Emma BUDD
Novartis Pharmaceuticals UK Limited,
Horsham Research Centre, Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

Lee EDWARDS
Novartis Pharmaceuticals UK Limited,
Horsham Research Centre, Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

Catherine HOWSHAM
Novartis Pharmaceuticals UK Limited,
Horsham Research Centre, Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

Glyn HUGHES
Novartis Pharmaceuticals UK Limited,
Horsham Research Centre, Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

Darren Mark LEGRAND
Novartis Pharmaceuticals UK Limited,
Horsham Research Centre, Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

Katrin SPIEGEL
Novartis Pharmaceuticals UK Limited,
Horsham Research Centre, Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Suiza

dustria y Comercio
PERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: _____/ _____/ _____/ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1	12-162310	0	
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	*Unidad de Conservación*
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:

1. ANEXOS CD.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-162310- -00000-0000

Fecha: 2012-09-19 16:40:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] MODELO DE UTILIDAD [ ] Art 33 Decisión 486/00

- [ ] Indicación que se solicita una patente.
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Descripción de la invención
- [ ] Dibujos de ser estos pertinentes
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa [ ] Incompleta [ ]

PATENTE DE INVENCIÓN PCT [X] MODELO DE UTILIDAD PCT [ ] Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- [X] Indicación que se solicita una PCT
- [X] Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- [ ] Dibujos de ser estos pertinentes
- [X] Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa [X] Incompleta [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ] (Art. 119 Decisión 486/00)

- [ ] Indicación que se solicita Diseño industrial
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa [ ] Incompleta [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ] (Art. 92 Decisión 486/00)

- [ ] Indicación que se solicita un esquema de trazado
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Representación gráfica de un esquema de trazado
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa [ ] Incompleta [ ]

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Miniusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Arthur Canonica

Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin Notar

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by .....
   .....
3. in his/her function as .....
4. and certified by the seal of the .....
   .....

Certified 24. May. 2006

5. in Basel (Bâle) 6. on .....
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. no. 2'049'13'389
9. Seal / stamp: 10. Signature:

Heidi Fischer

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from BAETTIG, Urs to NOVARTIS AG, dated 08 March 2011 (08.03.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from BALA, Kamlesh Jagdis to NOVARTIS AG, dated 04 March 2011 (04.03.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from BUDD, Emma to NOVARTIS AG, dated 04 March 2011 (04.03.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from EDWARDS, Lee to NOVARTIS AG, dated 03 March 2011 (03.03.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from HOWSHAM, Catherine to NOVARTIS AG, dated 04 March 2011 (04.03.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from HUGHES, Glyn to NOVARTIS AG, dated 08 March 2011 (08.03.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from LEGRAND, Darren Mark to NOVARTIS AG, dated 08 March 2011 (08.03.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from SPIEGEL, Katrin to NOVARTIS AG, dated 08 March 2011 (08.03.2011)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
22 September 2011 (22.09.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/113894 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 213/81 (2006.01) *C07D 413/04* (2006.01)
C07D 241/28 (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/443* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *A61P 11/12* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2011/054038

(22) International Filing Date:
17 March 2011 (17.03.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/315,509 19 March 2010 (19.03.2010) US
61/441,853 11 February 2011 (11.02.2011) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BAETTIG, Urs** [CH/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **BALA, Kamlesh Jagdis** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **BUDD, Emma** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **EDWARDS, Lee** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **HOWSHAM, Catherine** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **HUGHES, Glyn** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **LEGRAND, Darren Mark** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **SPIEGEL, Katrin** [CH/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB).

(74) Agent: **MUELLER, Philippe**; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

WO 2011/113894 A1

(54) **Title**: PYRIDINE AND PYRAZINE DERIVATIVE FOR THE TREATMENT OF CF

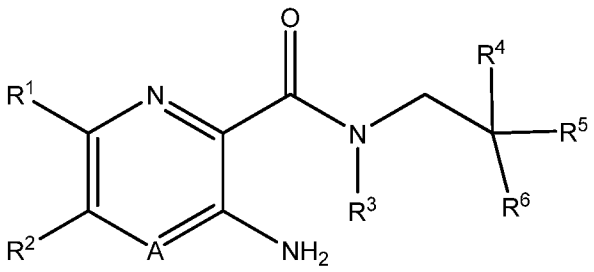
(57) **Abstract**: The present invention provides pyridine and pyrazine derivatives which restore or enhance the function of mutant and/or wild type CFTR to treat cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, respiratory tract infections, lung carcinoma, xerostomia and keratoconjunctivitis sire, or constipation (IBS, IBD, opioid induced). Pharmaceutical compositions comprising such derivatives are also encompassed.

Pyridine and Pyrazine derivative for the Treatment of CF

This invention relates to pyridine and pyrazine compounds, their preparation and use as pharmaceuticals.

Cystic fibrosis (CF) is a fatal genetic disease caused by mutations in the gene encoding the CF transmembrane conductance regulator (CFTR), a protein kinase A (PKA)-activated epithelial anion channel involved in salt and fluid transport in multiple organs, including the lung. Most CF mutations either reduce the number of CFTR channels at the cell surface (e.g., synthesis or processing mutations) or impair channel function (e.g., gating or conductance mutations) or both. There are currently no approved therapies that target CFTR directly. The present invention discloses compounds which restore or enhance the function of mutant and/or wild type CFTR to treat cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, respiratory tract infections, lung carcinoma, xerostomia and keratoconjunctivitis sire, or constipation (IBS, IBD, opioid induced).

In one aspect, the invention provides compounds according to Formula I:



I

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

A is N or CR^{4a};

R^1 is H; C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_2-C_8 alkenyl; C_2-C_8 alkynyl; C_3-C_{10} cycloalkyl; C_5-C_{10} cycloalkenyl; -C_1-C_4 alkyl-C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; halogen; $SO_2NR^8R^9$; SO_2R^{10}; S-C_1-C_8alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; S-C_6-C_{14} aryl; CN; $NR^{11}R^{12}$; $C(O)NR^{13}R^{14}$; $NR^{13}SO_2R^{15}$; $NR^{13}C(O)R^{15}$, CO_2R^{15}, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-

C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; wherein the cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl and heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents;

R^2 is C_1-C_4 haloalkyl;

R^3 and R^{4a} are each independently H or C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^4 is H, or C_1-C_8 alkyl optional substituted with one or more halogen;

R^5 is -$(CH_2)_m$-$NR^{17}R^{18}$, -$(CH_2)_m$-OR'; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; -(C_0-C_4 alkyl)-CO_2R^{15}; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl or -3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; wherein the -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group are each optionally substituted by one or more Z substituents;

R^6 is C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_3-C_{10} cycloalkyl; -C_1-C_4 alkyl-C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; OH; CN; halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; wherein the cycloalkyl, cycloalkenyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group are each optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^6 is H, and R^5 is -$(CH_2)_m$-$NR^{17}R^{18}$, -$(CH_2)_m$-OR', C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; or -(C_0-C_4 alkyl)-CO_2R^{15}, wherein -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group groups are each optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^4 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound form a 3 to 8 membered carbocyclic ring system; or

R^4 and R^5 together form an oxo group (C=O) and R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl and heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^5 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound a 5 to 8 membered heterocyclic ring system containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the ring system is optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^4 and R^5 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound form a 5 to 8 membered heterocyclic ring system containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the ring system is optionally substituted by one or more Z substituents;

R' is H, or C_1-C_8 alkyl optional substituted with one or more halogen;

m is 0, 1, 2 or 3;

R^8, R^{11}, R^{13} and R^{17} are each independently H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_3-C_{10} cycloalkyl or -(C_1-C_4 alkyl)-C_3-C_8 cycloalkyl;

R^9, R^{10}, R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{16} and R^{18} are each independently H; C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_2-C_8 alkenyl; C_2-C_8 alkynyl; C_3-C_{10} cycloalkyl; C_5-C_{10} cycloalkenyl; -C_1-C_4 alkyl-C_3-C_8 cycloalkyl; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the cycloalkyl,

cycloalkenyl, aryl and heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^8 and R^9, R^{11} and R^{12}, R^{13} and R^{14}, and R^{17} and R^{18} together with the nitrogen atom to which they are attached may form a 4 to 14 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z substituents;

Z is independently OH, aryl, O-aryl, benzyl, O-benzyl, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halogen or a 3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S;

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_8 alkyl; C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; (C_0-C_4 alkyl)- 3- to 14-membered heterocyclic group, the heterocyclic group including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and $C(O)C_1$-C_6 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-O-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; and (C_0-C_4 alkyl)- O-3- to 14-membered heterocyclic group, the heterocyclic group including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C_1-C_6 alkyl or $C(O)C_1$-C_6 alkyl; wherein the alkyl groups are optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_1$-C_6 alkyl or $C(O)N(C_1$-C_6 alkyl$)_2$; or

R^{19} and R^{21} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 10-membered heterocyclic group, the heterocyclic group including one or more further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclic group being optionally substituted by one or more substituents selected from OH; halogen; aryl; 5- to 10-membered heterocyclic group including one or more heteroatoms selected from N, O

and S; $S(O)_2$-aryl; $S(O)_2$-C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy; and $C(O)OC_1$-C_6 alkyl, wherein the aryl and heterocyclic substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy.

Various embodiments of the invention are described herein. It will be recognized that features specified in each embodiment may be combined with other specified features to provide further embodiments.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, A is N.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, A is CR^{4a}.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, R^1 is selected from H; C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; halogen; C_6-C_{14} aryl; -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; and $NR^{11}R^{12}$, wherein the aryl and heterocyclic groups are each optionally substituted by one or more Z substituents.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, R^1 is C_1-C_4 alkyl optional substituted by one or more halogen atoms. For example, $-CH_3$ or CF_3.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, R^1 is C_1-C_4 alkoxy optional substituted by one or more halogen atoms. For example, $-OCH_3$ or $-OCF_3$.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, R^1 is aryl, wherein aryl is phenyl optionally substituted by one or more Z substituents, specific example are 4-fluorophenyl, 4-chloro-2-methylphenyl, or 2,4-dichlorophenyl.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, R^1 is 6 membered heterocyclyl group, wherein 6 membered heterocyclyl group is pyridyl optionally substituted by one or more Z substituents, specific example is 1-methyl-4-pyridyl.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, R^1 is Br, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, 4-fluorophenyl, 4-chloro-2-methylphenyl, or 2,4-dichlorophenyl.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, R^2 is CF_3CF_2-, $(CF_3)_2CH-$, CH_3-CF_2-, CF_3CF_2-, CF_3, CF_2H-, CH_3-CCl_2-, $CF_3CFCClH-$, CBr_3, CBr_2H- $CF_3CF_2CHCF_3$ or $CF_3CF_2CF_2CF_2-$.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, R^2 is CF_3.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, R^3 is H or methyl.

In a further embodiment of the invention as described anywhere herein, R^{4a} is H.

An embodiment of the invention, as defined above provides a compound, where R^5 provides a heteroatom two carbons from the amide nitrogen, wherein the heteroatom is oxygen or nitrogen.

An embodiment of the invention as defined above provides a compound according to Formula I, wherein

R^4 is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms or not present;

R^5 is C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_m-OR'$,or OH;

m is 0, or 1;

R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; OH; CN; halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl and heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^4 and R^5 together form an oxo group (C=O); or

R^5 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound form a 5 to 8 membered heterocyclic ring system containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the ring system is optionally substituted by one or more Z substituents;

R^{17} and R^{18} are each independently H; or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms.

An embodiment of the invention as defined above provides compounds according to Formula I, wherein

A is CR^{4a};

R^1 is halogen, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, or C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^2 is C_1-C_4 haloalkyl;

R^3 is H;

R^4 is H or Me;

R^{4a} is H;

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

m is 0, or 1;

R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; or

R^5 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound form a 5 to 6 membered heterocyclic ring system containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the ring system is optionally substituted by one or more Z substituents; and

R^{17} and R^{18} are each independently H; or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms.

An embodiment of the invention as defined above provides compounds according to Formula I, wherein

A is CR^{4a};

R^1 is halogen, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, or C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^2 is C_1-C_4 haloalkyl;

R^3 is H;

R^{4a} is H;

R^4 and R^5 together form an oxo group (C=O); and

R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl and heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents..

An embodiment of the invention as defined above provides compounds according to Formula I, wherein

A is CR^{4a};

R^1 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^2 is C_1-C_4 haloalkyl;

R^3 is H;

R^4 is H or Me;

R^{4a} is H;

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

m is 0, or 1;

R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; or

R^5 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound form a 5 to 6 membered heterocyclic ring system containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the ring system is optionally substituted by one or more Z substituents; and

R^{17} and R^{18} are each independently H; or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms.

An embodiment of the invention as defined above provides compounds according to Formula I, wherein

A is CR^{4a};

R^1 is C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^2 is C_1-C_4 haloalkyl;

R^3 is H;

R^4 is H or Me;

R^{4a} is H;

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

m is 0, or 1;

R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; or

R^5 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound form a 5 to 6 membered heterocyclic ring system containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the ring system is optionally substituted by one or more Z substituents; and

R^{17} and R^{18} are each independently H; or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms.

An embodiment of the invention as defined above provides compounds according to Formula I, wherein

A is CR^{4a};

R^1 is C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms;;

R^2 is C_1-C_4 haloalkyl;

R^3 is H;

R^4 is H or Me;

R^{4a} is H;

R^5 is $-NR^{17}R^{18}$; or OH;

R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; or

R^5 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound form a 5 to 6 membered heterocyclic ring system containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the ring system is optionally substituted by one or more Z substituents; and

R^{17} and R^{18} are each independently H; or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms.

An embodiment of the invention as defined above provides compounds according to Formula I, wherein

A is CR^{4a};

R^1 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^2 is C_1-C_4 haloalkyl;

R^3 is H;

R^4 is H or Me;

R^{4a} is H;

R^5 is $-NR^{17}R^{18}$; or OH;

R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; and

R^{17} and R^{18} are each independently H; or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms.

An embodiment of the invention as defined above provides compounds according to Formula I, wherein

A is CR^{4a};

R^1 is C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^2 is C_1-C_4 haloalkyl;

R^3 is H;

R^4 is H or Me;

R^{4a} is H;

R^5 is $-NR^{17}R^{18}$; or OH;

R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; and

R^{17} and R^{18} are each independently H; or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

Z is independently OH, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, CN, NO_2, or halogen;

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_4 alkyl; C_3-C_6 cycloalkyl; or C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, wherein all alkyls are optionally substituted with halogens.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

Z is independently OH, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,

C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, OR^{19}, CN, or halogen;

R^{19} is H; C_1-C_4 alkyl; C_3-C_6 cycloalkyl; or C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, wherein all alkyl are optionally substituted with halogens.

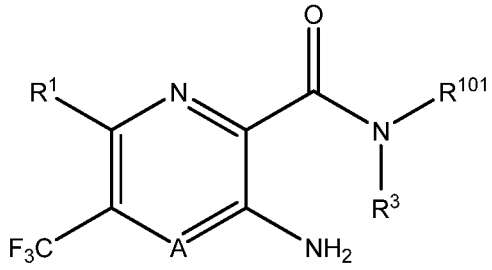
In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

Z is independently, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy or halogen.

Another embodiment of the invention as defined above provides compounds with substantially pure enantiomers with the R configuration.

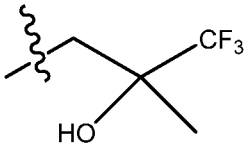
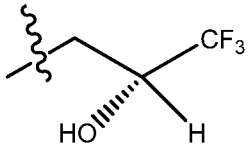
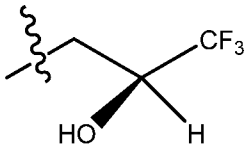
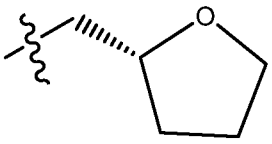
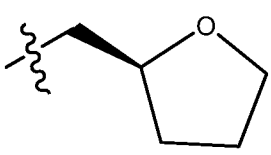
Another embodiment of the invention as defined above provides compounds with substantially pure enantiomers with the S configuration.

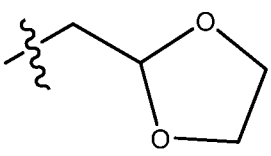
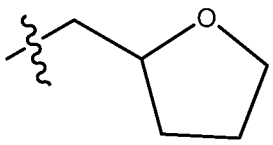
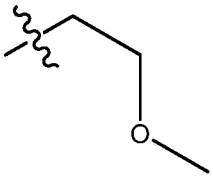
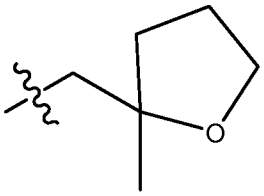
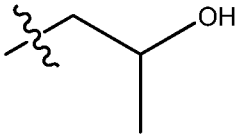
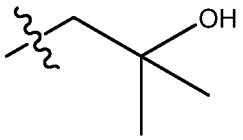
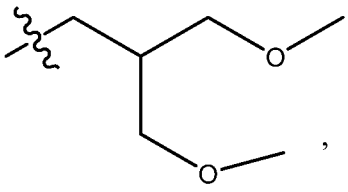
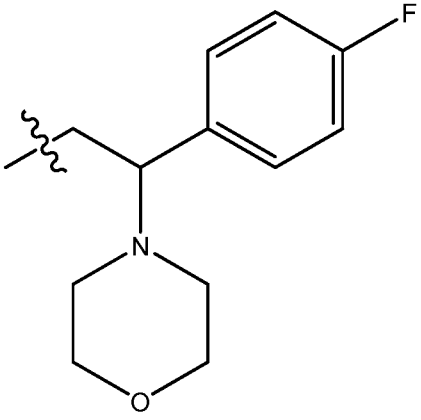
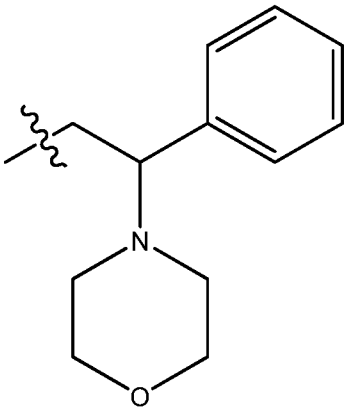
Certain compounds of Formula I include compounds of Formula II:

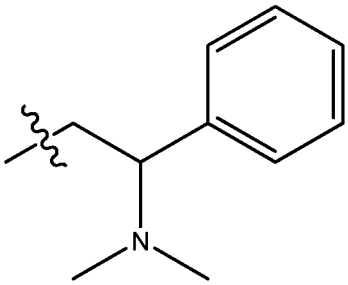


II

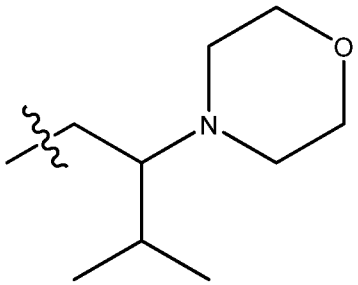
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A, R^1, R^2 and R^3 have the definitions of Formula I and

R^{101} is  ,  ,  ,  ,  ,

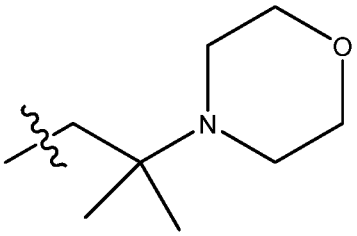

O
O
,

O
,

O
,

O
,

OH
,

OH
,

O
O
,

F
N
O
,

N
O
,



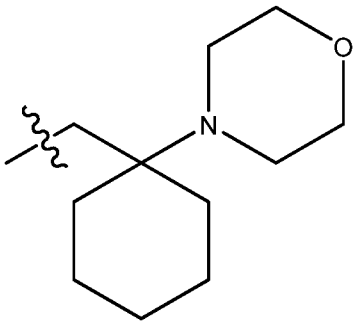
,



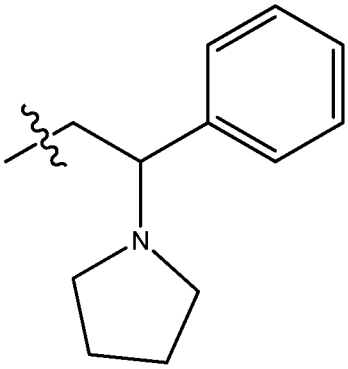
,



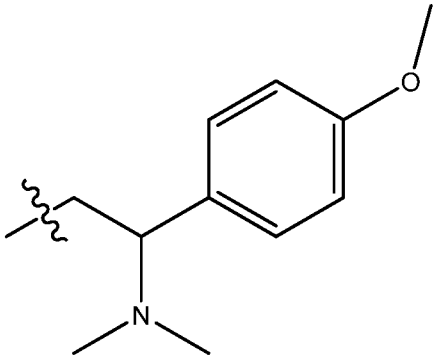
,



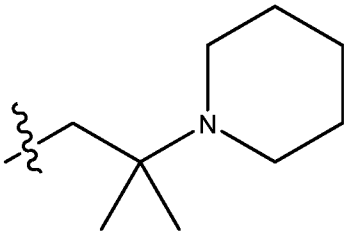
,



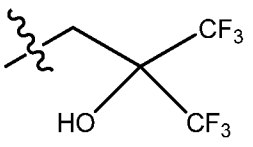
,



,



or



.

In a further embodiment of Formula II of the invention herein, A is CR^{4a}, wherein R^{4a} is H.

In a further embodiment of Formula II of the invention herein, R^1 is selected from H; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; halogen; C_6-C_{14} aryl; -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; and $NR^{11}R^{12}$, wherein the aryl and heterocyclic groups are each optionally substituted by one or more Z substituents.

In a further embodiment of Formula II of the invention wherein, R^1 is C_1-C_4 alkyl optional substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; halogen; C_6 aryl; or 6 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl and heterocyclic groups are each optionally substituted by one or more Z substituents.

In a further embodiment of Formula II of the invention wherein, R^1 is C_1-C_4 alkyl optional substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; or halogen.

In a further embodiment of Formula II of the invention herein, R^3 is H or methyl.

An embodiment of the invention as defined above provides compounds according to Formula II, wherein

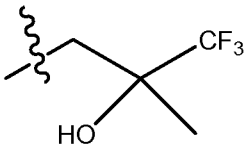
A is CR^{4a};

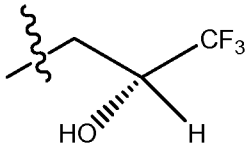
R^1 is halogen;

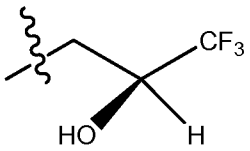
R^3 is H;

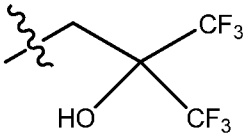
R^{4a} is H;

R^{101} is



,


,


, or


.

An embodiment of the invention as defined above provides compounds according to Formula II, wherein

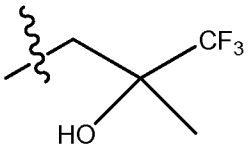
A is CR^{4a};

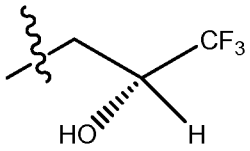
R^1 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

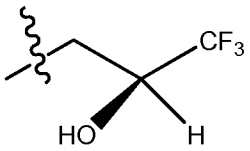
R^3 is H;

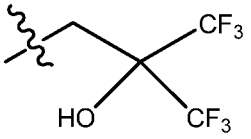
R^{4a} is H;

R^{101} is



,


,


, or


.

An embodiment of the invention as defined above provides compounds according to Formula II, wherein

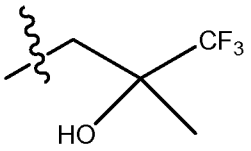
A is CR^{4a};

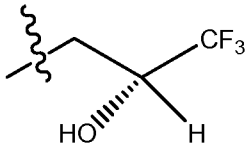
R^1 is C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms;

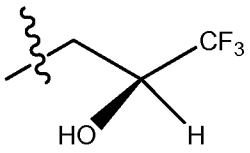
R^3 is H;

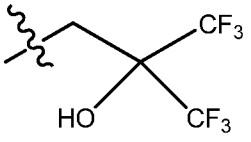
R^{4a} is H;

R^{101} is



,


,


, or


.

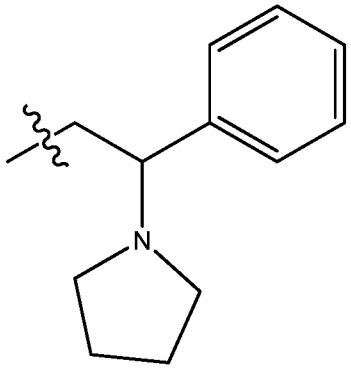
An embodiment of the invention as defined above provides compounds according to Formula II, wherein

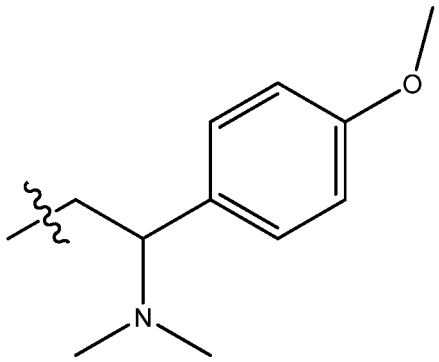
A is CR^{4a};

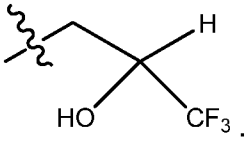
R^1 is halogen, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, or C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^3 is H;

R^{4a} is H;

R^{101} is


,


, or


.

An embodiment of the invention as defined above provides compounds according to Formula II, wherein

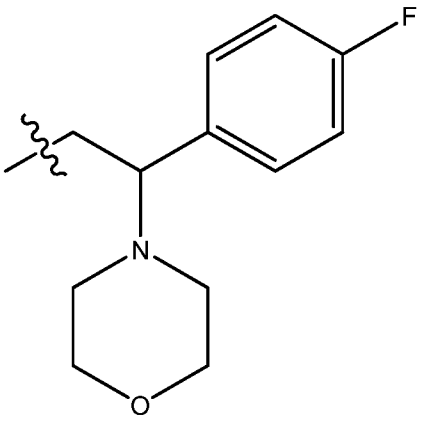
A is CR^{4a};

R^1 is halogen, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, or C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms;

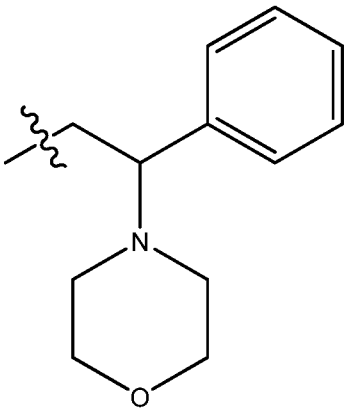
R^3 is H;

R^{4a} is H;

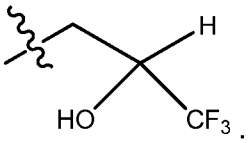
R^{101} is



,



, or



.

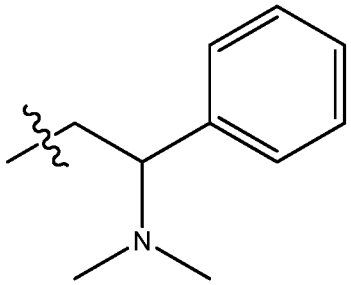
An embodiment of the invention as defined above provides compounds according to Formula II, wherein

A is CR^{4a};

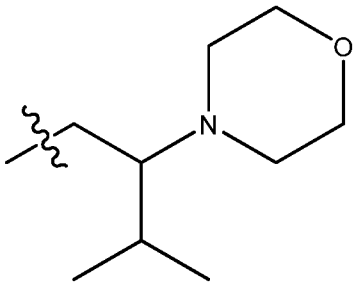
R^1 is halogen, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, or C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^3 is H;

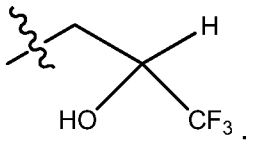
R^{4a} is H;



,



R^{101} is , or



.

Another embodiment of the invention as defined above provides compounds according to Formula I and Formula II, represented by

3-amino-6-bromo-N-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

3-amino-6-bromo-N-((1-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

3-amino-6-bromo-N-((1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

3-amino-N-(2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl)-6-(1-methyl-1H-indol-6-yl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-amino-6-bromo-N-((1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

3-amino-6-(6-(3-(dimethylamino)propoxy)pyridin-3-yl)-N-(2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

(R)-3-amino-6-bromo-N-((4-methylpiperazin-2-yl)methyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

3-amino-6-bromo-N-((1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

3-amino-6-(3-(N,N-dimethylsulfamoyl)phenyl)-N-(2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-amino-6-bromo-N-isobutyl-N-methyl-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

3-amino-6-bromo-N-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

(3-amino-6-bromo-5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)(4-methylpiperazin-1-yl)methanone;

3-amino-6-bromo-N-(2-(pyridin-4-yl)ethyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

3-amino-N-(2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl)-6-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-amino-6-(4-carbamoyl-2-methylphenyl)-N-(2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-amino-6-bromo-N-(2-(pyridin-3-yl)ethyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

3-amino-6-(3,4-dimethylphenyl)-N-(2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-amino-N-benzyl-6-bromo-N-methyl-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

(S)-3-amino-6-bromo-N-((1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide; or

3-amino-6-bromo-N-(imidazo[1,5-a]pyridin-1-ylmethyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide.

Another embodiment of the invention as defined above provides compounds according to Formula I, represented by

3-Amino-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-Amino-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

Methyl 3-(3-amino-6-bromo-5-(trifluoromethyl)picolinamido)propanoate;

3-Amino-N-(benzo[d]isoxazol-3-ylmethyl)-6-bromo-5-(trifluoromethyl) picolinamide;

3-Amino-6-(oxazol-2-yl)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-Amino-6-bromo-N-(3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-amino-N-(2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluoromethyl)butyl)-6-methoxy-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-Amino-6-cyclopropyl-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-Amino-6-methoxy-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(trifluoromethyl)propyl)-5-(trifluoro methyl) picolinamide;

5-amino-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(trifluoromethyl)-2,4'-bipyridine-6-carboxamide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3-methyl-2-oxo-butyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [2-(4-fluoro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amide;

3-Amino-6-furan-2-yl-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide;

3-Amino-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-amino-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5,6-bis(trifluoromethyl) pyrazine-2-carboxamide;

N-(2-(1H-imidazol-2-yl)propyl)-3-amino-6-bromo-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

3-Amino-6-bromo-N-(2-morpholinoethyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

(S)-3-amino-6-ethoxy-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoro methyl)picolinamide;

3-Amino-6-(pyrrolidin-1-yl)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-Amino-N-(2-amino-3,3,3-trifluoro-2-methylpropyl)-6-methoxy-5-(trifluoromethyl) picolinamide; or

3-Amino-6-methoxy-N-(3,3,3-trifluoro-2-(4-methoxybenzylamino)-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide.

It is understood that any and all embodiments of the present invention may be taken in conjunction with any other embodiment to describe additional embodiments of the

present invention. Furthermore, any elements of an embodiment are meant to be combined with any and all other elements from any of the embodiments to describe additional embodiments. It is understood by those skilled in the art that combinations of substituents where not possible are not an aspect of the present invention.

Especially preferred specific compounds of formula (I) or formula (II) are those described hereinafter in the Examples.

Definitions

Terms used in the specification have the following meanings:

"Optionally substituted" means the group referred to can be substituted at one or more positions by any one or any combination of the radicals listed thereafter.

"Optionally substituted by one or more Z groups" denotes that the relevant group may include one or more substituents, each independently selected from the groups included within the definition of Z. Thus, where there are two or more Z group substituents, these may be the same or different.

"Halo" or "halogen", as used herein, may be fluorine, chlorine, bromine or iodine.

"C_1-C_8-Alkyl", as used herein, denotes straight chain or branched alkyl having 1-8 carbon atoms. If a different number of carbon atoms is specified, such as C_6 or C_3, then the definition is to be amended accordingly, such as "C_1-C_4-Alkyl" will represent methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl.

"C_1-C_8-Alkoxy", as used herein, denotes straight chain or branched alkoxy having 1-8 carbon atoms. If a different number of carbon atoms is specified, such as C_6 or C_3, then the definition is to be amended accordingly, such as "C_1-C_4-Alkoxy" will represent methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy and tert-butoxy.

"C_1-C_4-Haloalkyl", as used herein, denotes straight chain or branched alkyl having 1-4 carbon atoms with at least one hydrogen substituted with a halogen. If a different number of carbon atoms is specified, such as C_6 or C_3, then the definition is to be amended accordingly, such as "C_1-C_4-Haloalkyl" will represent methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl that have at least one hydrogen substituted with halogen, such as where the halogen is fluorine: CF_3CF_2-, $(CF_3)_2CH$-, CH_3-CF_2-, CF_3CF_2-, CF_3, CF_2H-, $CF_3CF_2CHCF_3$ or $CF_3CF_2CF_2CF_2$-.

"C_3-C_{15}-Cycloalkyl group", as used herein, denotes a cycloalkyl group having 3- to 15-ring carbon atoms that is saturated or partially saturated, such as a C_3-C_8-cycloalkyl. Examples of C_3-C_{15}-cycolalkyl groups include but are not limited to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl or a bicyclic group, such as bicyclooctyl, bicyclononyl including indanyl and indenyl and bicyclodecyl. If a different number of carbon atoms is specified, such as C_6, then the definition is to be amended accordingly.

"aryl" or "C_6-C_{15}-Aromatic carbocyclic group", as used herein, denotes an aromatic group having 6- to 15-ring carbon atoms. Examples of C_6-C_{15}-aromatic carbocyclic groups include, but are not limited to, phenyl, phenylene, benzenetriyl, naphthyl, naphthylene, naphthalenetriyl or anthrylene. If a different number of carbon atoms is specified, such as C_{10}, then the definition is to be amended accordingly.

"4- to 8-Membered heterocyclic group", "5- to 6- membered heterocyclic group", "3- to 10-membered heterocyclic group", "3- to 14-membered heterocyclic group", "4- to 14-membered heterocyclic group" and "5- to 14-membered heterocyclic group", refers, respectively, to 4- to 8-membered, 5- to 6-membered, 3- to 10-membered, 3- to 14-membered, 4- to 14-membered and 5- to 14-membered heterocyclic rings containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulphur, which may be saturated, partially saturated or unsaturated (aromatic). The heterocyclic group includes single ring groups, fused ring groups and bridged groups. Examples of such heterocyclic groups include, but are not limited to, furan, pyrrole, pyrrolidine, pyrazole, imidazole, triazole, isotriazole, tetrazole, thiadiazole, isothiazole, oxadiazole, pyridine, piperidine, pyrazine, oxazole, isoxazole, pyrazine, pyridazine, pyrimidine, piperazine, pyrrolidine, pyrrolidinone, morpholine, triazine, oxazine, tetrahyrofuran, tetrahydrothiophene, tetrahydrothiopyran, tetrahydropyran, 1,4-dioxane, 1,4-oxathiane, indazole, quinoline, indazole, indole, 8-aza-bicyclo[3.2.1]octane or thiazole.

A second aspect of the invention provides a compound of Formula (I), (II) or (III) as defined anywhere herein for use as a pharmaceutical.

A further aspect of the invention provides a compound of Formula (I), (II) or (III) for use in the treatment of an inflammatory or allergic condition, particularly an inflammatory or

obstructive airways disease or mucosal hydration. Such conditions include, for example, cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, respiratory tract infections, lung carcinoma, xerostomia and keratoconjunctivitis sire, or constipation (IBS, IBD, opioid induced).

A still further aspect of the present invention provides for the use of a compound of formula (I), (II) or (III), as defined in any of the aforementioned embodiments, in free or pharmaceutically acceptable salt form, for the manufacture of a medicament for the treatment of an inflammatory or allergic condition, particularly an inflammatory or obstructive airways disease or mucosal hydration.

An embodiment of the present invention provides for the use of a compound of formula (I), (II) or (III), as defined in any of the aforementioned embodiments, in free or pharmaceutically acceptable salt form, for the manufacture of a medicament for the treatment of an inflammatory or allergic condition selected from cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, respiratory tract infections, lung carcinoma, xerostomia and keratoconjunctivitis sire, or constipation (IBS, IBD, opioid induced).

An embodiment of the present invention provides method for the prevention or treatment of a CFTR mediated condition or disease comprising administering an effective amount of at least one compound as described herein to a subject in need of such treatment. Such CFTR mediated condition or disease are selected from cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, respiratory tract infections, lung carcinoma, xerostomia and keratoconjunctivitis sire, or constipation (IBS, IBD, opioid induced).

Throughout this specification and in the claims that follow, unless the context requires otherwise, the word “comprise”, or variations such as “comprises” or “comprising”, should be understood to imply the inclusion of a stated integer or step or group of integers or steps but not the exclusion of any other integer or step or group of integers or steps.

As used herein, the term “pharmaceutically acceptable salts” refers to salts that retain the biological effectiveness and properties of the compounds of this invention and, which typically are not biologically or otherwise undesirable. In many cases, the compounds of the present invention are capable of forming acid and/or base salts by virtue of the presence of amino and/or carboxyl groups or groups similar thereto.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts can be formed with inorganic acids and organic acids, e.g., acetate, aspartate, benzoate, besylate, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfornate, chloride/hydrochloride, chlortheophyllonate, citrate, ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hippurate, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, stearate, succinate, sulfosalicylate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts.

Inorganic acids from which salts can be derived include, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like.

Organic acids from which salts can be derived include, for example, acetic acid, propionic acid, glycolic acid, oxalic acid, maleic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, toluenesulfonic acid, and sulfosalicylic acid.

Pharmaceutically acceptable base addition salts can be formed with inorganic and organic bases.

Inorganic bases from which salts can be derived include, for example, ammonium salts and metals from columns I to XII of the periodic table. In certain embodiments, the salts are derived from sodium, potassium, ammonium, calcium, magnesium, iron, silver, zinc, and copper; particularly suitable salts include ammonium, potassium, sodium, calcium and magnesium salts.

Organic bases from which salts can be derived include, for example, primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, basic ion exchange resins, and the like. Certain organic amines include isopropylamine, benzathine, cholinate, diethanolamine, diethylamine, lysine, meglumine, piperazine and tromethamine.

The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be synthesized from a parent compound, a basic or acidic moiety, by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting free acid forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base (such as Na, Ca, Mg, or K hydroxide, carbonate, bicarbonate or the like), or by reacting free base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate acid. Such reactions are typically carried out in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two. Generally, use of non-aqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile is desirable, where practicable. Lists of additional suitable salts can be found, e.g., in "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); and in "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Furthermore, the compounds of the present invention, including their salts, can also be obtained in the form of their hydrates, or include other solvents used for their crystallization.

Compounds of the invention, i.e. compounds of formula (I), (II) or (III) that contain groups capable of acting as donors and/or acceptors for hydrogen bonds may be capable of forming co-crystals with suitable co-crystal formers. These co-crystals may be prepared from compounds of formula (I), (II) or (III) by known co-crystal forming procedures. Such procedures include grinding, heating, co-subliming, co-melting, or contacting in solution compounds of formula (I), (II) or (III) with the co-crystal former under crystallization conditions and isolating co-crystals thereby formed. Suitable co-crystal formers include those described in WO 2004/078163. Hence the invention further provides co-crystals comprising a compound of formula (I), (II) or (III).

As used herein, the term “isomers” refers to different compounds that have the same molecular formula but differ in arrangement and configuration of the atoms. Also as used herein, the term “an optical isomer” or “a stereoisomer” refers to any of the various stereo isomeric configurations which may exist for a given compound of the present invention and includes geometric isomers. It is understood that a substituent may be attached at a chiral center of a carbon atom. Therefore, the invention includes enantiomers, diastereomers or racemates of the compound. “Enantiomers” are a pair of stereoisomers that are non- superimposable mirror images of each other. A 1:1 mixture of a pair of enantiomers is a "racemic” mixture. The term is used to designate a racemic mixture where appropriate. "Diastereoisomers” are stereoisomers that have at least two asymmetric atoms, but which are not mirror-images of each other. The absolute stereochemistry is specified according to the Cahn- Ingold- Prelog R-S system. When a compound is a pure enantiomer the stereochemistry at each chiral carbon may be specified by either *R* or *S*. Resolved compounds whose absolute configuration is unknown can be designated (+) or (-) depending on the direction (dextro- or levorotatory) which they rotate plane polarized light at the wavelength of the sodium D line. Certain of the compounds described herein contain one or more asymmetric centers or axes and may thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms that may be defined, in terms of absolute stereochemistry, as (*R*)- or (*S*)-. The present invention is meant to include all such possible isomers, including racemic mixtures, optically pure forms and intermediate mixtures. Optically active (*R*)- and (*S*)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents, or resolved using conventional techniques. If the compound contains a double bond, the substituent may be E or Z configuration. If the compound contains a disubstituted cycloalkyl, the cycloalkyl substituent may have a cis- or trans-configuration. All tautomeric forms are also intended to be included.

Any asymmetric atom (e.g., carbon or the like) of the compound(s) of the present invention can be present in racemic or enantiomerically enriched, for example the (*R*)-, (*S*)- or (*R,S*)- configuration. In certain embodiments, each asymmetric atom has at least 50 % enantiomeric excess, at least 60 % enantiomeric excess, at least 70 % enantiomeric excess, at least 80 % enantiomeric excess, at least 90 % enantiomeric

excess, at least 95 % enantiomeric excess, or at least 99 % enantiomeric excess in the (*R*)- or (*S*)- configuration. Substituents at atoms with unsaturated bonds may, if possible, be present in *cis*- (*Z*)- or *trans*- (*E*)- form.

Accordingly, as used herein a compound of the present invention can be in the form of one of the possible isomers, rotamers, atropisomers, tautomers or mixtures thereof, for example, as substantially pure geometric (*cis* or *trans*) isomers, diastereomers, optical isomers (antipodes), racemates or mixtures thereof.

Any resulting mixtures of isomers can be separated on the basis of the physicochemical differences of the constituents, into the pure or substantially pure geometric or optical isomers, diastereomers, racemates, for example, by chromatography and/or fractional crystallization.

Any resulting racemates of final products or intermediates can be resolved into the optical antipodes by known methods, *e.g.*, by separation of the diastereomeric salts thereof, obtained with an optically active acid or base, and liberating the optically active acidic or basic compound. In particular, a basic moiety may thus be employed to resolve the compounds of the present invention into their optical antipodes, *e.g.*, by fractional crystallization of a salt formed with an optically active acid, *e.g.*, tartaric acid, dibenzoyl tartaric acid, diacetyl tartaric acid, di-*O,O'*-*p*-toluoyl tartaric acid, mandelic acid, malic acid or camphor-10-sulfonic acid. Racemic products can also be resolved by chiral chromatography, *e.g.*, high pressure liquid chromatography (HPLC) using a chiral adsorbent.

Since the compounds of the invention are intended for use in pharmaceutical compositions it will readily be understood that they are each preferably provided in substantially pure form, for example at least 60% pure, more suitably at least 75% pure and preferably at least 85%, especially at least 98% pure (% are on a weight for weight basis). Impure preparations of the compounds may be used for preparing the more pure forms used in the pharmaceutical compositions; these less pure preparations of the compounds should contain at least 1 %, more suitably at least 5% and preferably from 10 to 59% of a compound of the invention.

Compounds of the present invention are either obtained in the free form, as a salt thereof, or as prodrug derivatives thereof.

When both a basic group and an acid group are present in the same molecule, the compounds of the present invention may also form internal salts, e.g., zwitterionic molecules.

Any formula given herein is also intended to represent unlabeled forms as well as isotopically labeled forms of the compounds. Isotopically labeled compounds have structures depicted by the formulas given herein except that one or more atoms are replaced by an atom having a selected atomic mass or mass number. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I respectively. The invention includes various isotopically labeled compounds as defined herein, for example those into which radioactive isotopes, such as ^{3}H, ^{13}C, and ^{14}C are present. Such isotopically labeled compounds are useful in metabolic studies (with ^{14}C), reaction kinetic studies (with, for example ^{2}H or ^{3}H), detection or imaging techniques, such as positron emission tomography (PET) or single-photon emission computed tomography (SPECT) including drug or substrate tissue distribution assays, or in radioactive treatment of patients. In particular, an ^{18}F or labeled compound may be particularly desirable for PET or SPECT studies. Isotopically labeled compounds of this invention can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the schemes or in the examples and preparations described below by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

Further, substitution with heavier isotopes, particularly deuterium (i.e., ^{2}H or D) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements or an improvement in therapeutic index. It is understood that deuterium in this context is regarded as a substituent of a compound of the formula (I), (II) or (III). The concentration of such a heavier isotope, specifically deuterium, may be defined by the isotopic enrichment factor. The term "isotopic enrichment factor" as used herein means the ratio between the

isotopic abundance and the natural abundance of a specified isotope. If a substituent in a compound of this invention is denoted deuterium, such compound has an isotopic enrichment factor for each designated deuterium atom of at least 3500 (52.5% deuterium incorporation at each designated deuterium atom), at least 4000 (60% deuterium incorporation), at least 4500 (67.5% deuterium incorporation), at least 5000 (75% deuterium incorporation), at least 5500 (82.5% deuterium incorporation), at least 6000 (90% deuterium incorporation), at least 6333.3 (95% deuterium incorporation), at least 6466.7 (97% deuterium incorporation), at least 6600 (99% deuterium incorporation), or at least 6633.3 (99.5% deuterium incorporation).

Isotopically-labeled compounds of formula (I), (II) or (III) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagents in place of the non-labeled reagent previously employed.

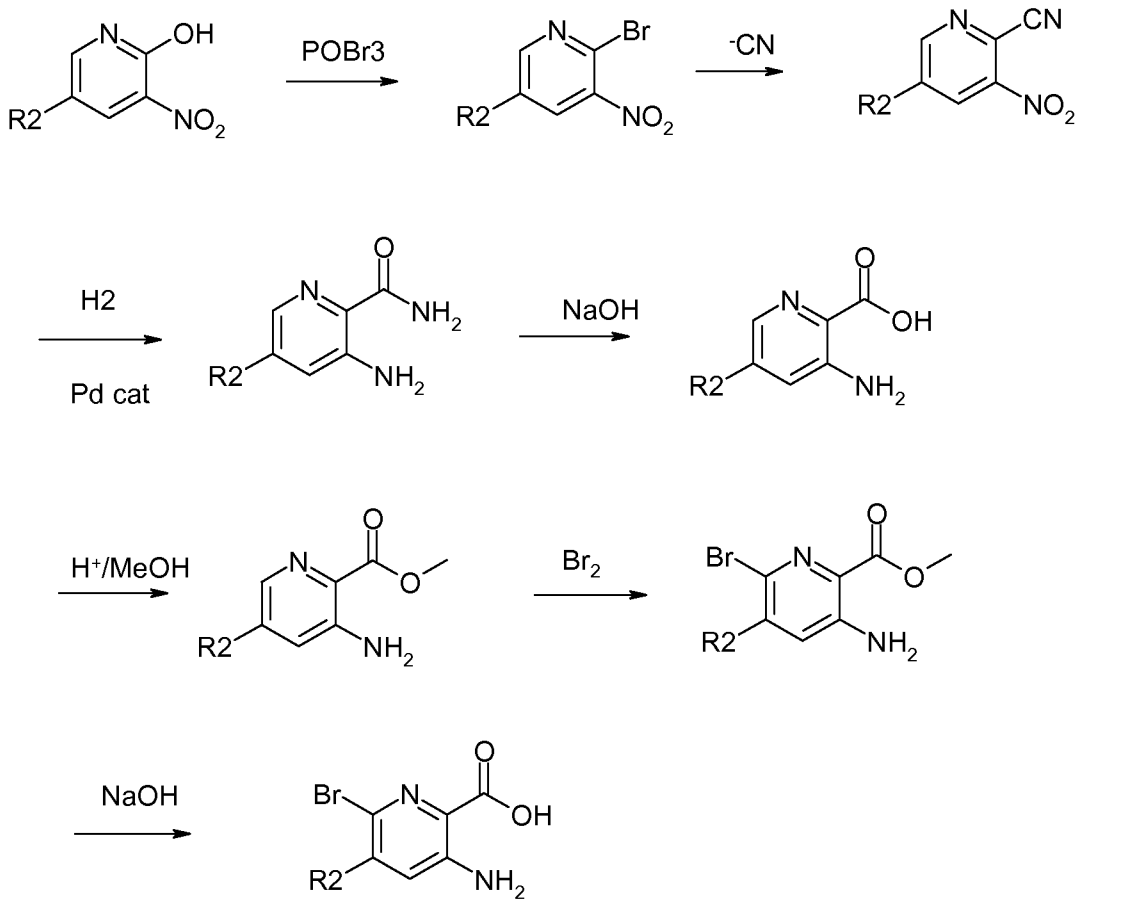
Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, *e.g.* D_2O, d_6-acetone, d_6-DMSO.

Synthesis

Generally, compounds according to Formula I, II or III can be synthesized by the routes described in Scheme 1, 2 and 3 and the Examples.

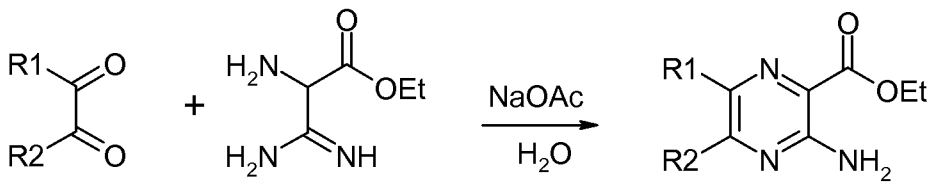
When A is CH the pyridinyl moiety may be synthesized according to the general scheme 1 shown below.

Scheme 1

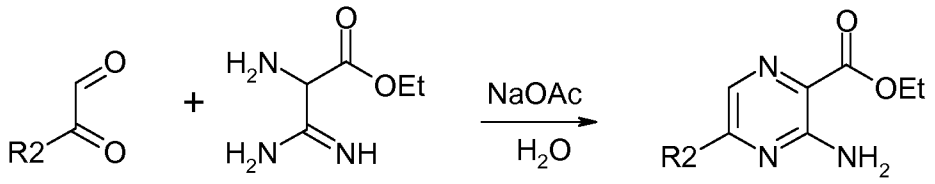


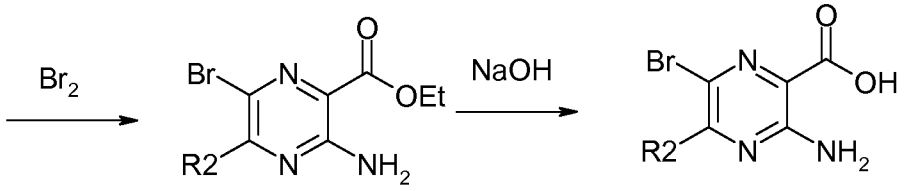
When A is nitrogen, the pyrazine moiety may be synthesized according to the general scheme 2 shown below.

Scheme 2



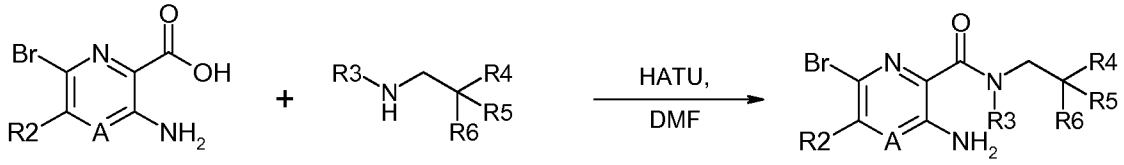
or





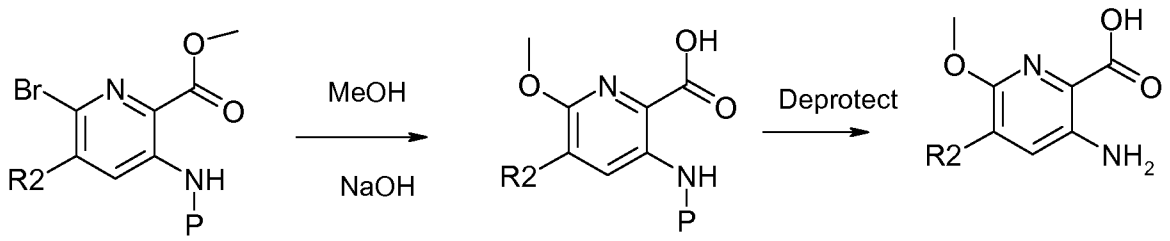
The right hand side of the moiety is typically added via an amide formation reaction as shown below in general scheme 3.

Scheme 3

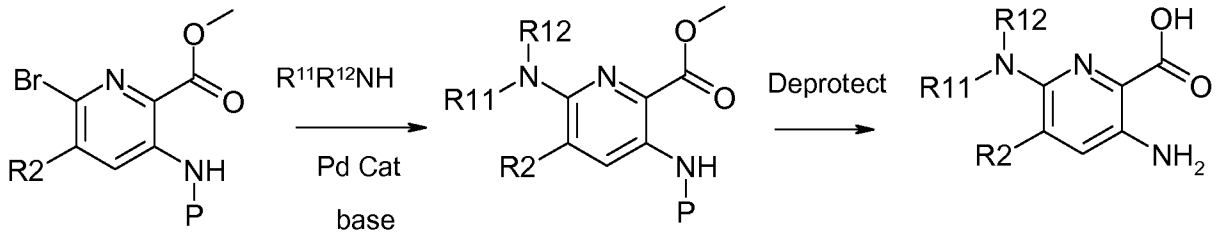


HATU (2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-yl)--1,1,3,3-tetramethyl uronium hexafluorophosphate Methanaminium) is a peptide coupling agent. A skilled artisan would understand that other coupling agents cold possibly work. The halogen group in the above schemes can be replaced with other groups by choosing the appropriate nucleophile and catalyst. Protection of the Aryl NH2 group may be required and is represented by P. The schemes 4 -7 below are some representative examples.

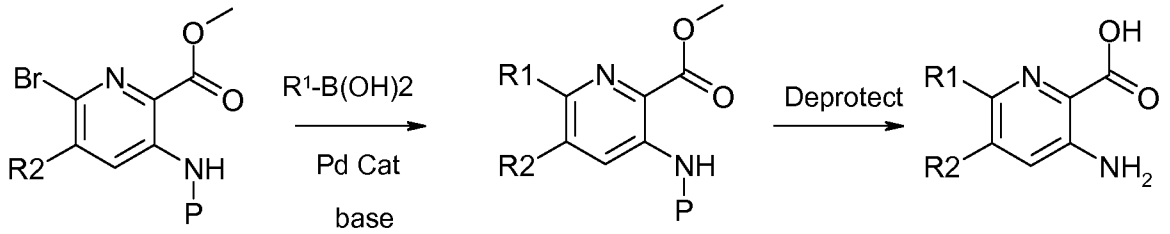
Scheme 4



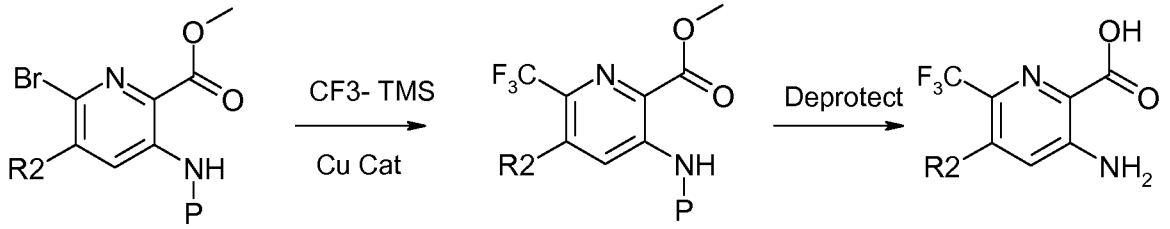
Scheme 5



Scheme 6



Scheme 7



The skilled person will appreciate that the general synthetic routes detailed above show common reactions to transform the starting materials as required. The specific reaction conditions are not provided, but these are well known to those skilled in the art and appropriate conditions considered to be within the skilled person's common general knowledge.

The starting materials are either commercially available compounds or are known compounds and can be prepared from procedures described in the organic chemistry art.

Compounds of formula (I), (II) or (III), in free form, may be converted into salt form, and vice versa, in a conventional manner understood by those skilled in the art. The compounds in free or salt form can be obtained in the form of hydrates or solvates containing a solvent used for crystallisation. Compounds of formula (I), (II) or (III) can be recovered from reaction mixtures and purified in a conventional manner. Isomers, such as stereoisomers, may be obtained in a conventional manner, e.g., by fractional crystallisation or asymmetric synthesis from correspondingly asymmetrically substituted, e.g., optically active, starting materials.

The compounds of formula (I), (II) or (III) can be prepared, e.g., using the reactions and techniques described below and in the Examples. The reactions may be performed in a solvent appropriate to the reagents and materials employed and suitable for the transformations being effected. It will be understood by those skilled in the art of organic synthesis that the functionality present on the molecule should be consistent with the transformations proposed. This will sometimes require a judgment to modify the order of the synthetic steps or to select one particular process scheme over another in order to obtain a desired compound of the invention.

The various substituents on the synthetic intermediates and final products shown in the following reaction schemes can be present in their fully elaborated forms, with suitable protecting groups where required as understood by one skilled in the art, or in precursor forms which can later be elaborated into their final forms by methods familiar to one skilled in the art. The substituents can also be added at various stages throughout the synthetic sequence or after completion of the synthetic sequence. In many cases, commonly used functional group manipulations can be used to transform one intermediate into another intermediate, or one compound of formula (I), (II) or (III) into another compound of formula (I), (II) or (III). Examples of such manipulations are conversion of an ester or a ketone to an alcohol; conversion of an ester to a ketone; interconversions of esters, acids and amides; alkylation, acylation and sulfonylation of

alcohols and amines; and many others. Substituents can also be added using common reactions, such as alkylation, acylation, halogenation or oxidation. Such manipulations are well-known in the art, and many reference works summarize procedures and methods for such manipulations. Some reference works which gives examples and references to the primary literature of organic synthesis for many functional group manipulations, as well as other transformations commonly used in the art of organic synthesis are *March's Organic Chemistry*, 5th Edition, Wiley and Chichester, Eds. (2001); *Comprehensive Organic Transformations*, Larock, Ed., VCH (1989); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Katritzky et al. (series editors), Pergamon (1995); and *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost and Fleming (series editors), Pergamon (1991). It will also be recognized that another major consideration in the planning of any synthetic route in this field is the judicious choice of the protecting group used for protection of the reactive functional groups present in the compounds described in this invention. Multiple protecting groups within the same molecule can be chosen such that each of these protecting groups can either be removed without removal of other protecting groups in the same molecule, or several protecting groups can be removed using the same reaction step, depending upon the outcome desired. An authoritative account describing many alternatives to the trained practitioner is Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley and Sons (1999).

Pharmacological activity

Having regard to their modulation of CFTR activity, compounds of formula (I), in free or pharmaceutically acceptable salt form, hereinafter alternately referred to as "agents of the invention", are useful in the treatment of conditions which respond to the modulation of CFTR activity, particularly conditions benefiting from mucosal hydration such as cystic fibrosis.

Diseases mediated by modulation of CFTR activity, include diseases associated with the regulation of fluid volumes across epithelial membranes. For example, the volume of airway surface liquid is a key regulator of mucociliary clearance and the maintenance of lung health. The modulation of CFTR activity will promote fluid accumulation on the mucosal side of the airway epithelium thereby promoting mucus clearance and preventing the accumulation of mucus and sputum in respiratory tissues (including lung

airways). Such diseases include respiratory diseases, such as cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, respiratory tract infections (acute and chronic; viral and bacterial) and lung carcinoma. Diseases mediated by modulation of CFTR activity also include diseases other than respiratory diseases that are associated with abnormal fluid regulation across an epithelium, perhaps involving abnormal physiology of the protective surface liquids on their surface, e.g., Sjögren's Syndrome, xerostomia (dry mouth) or keratoconjunctivitis sire (dry eye). Furthermore, modulation of CFTR activity in the kidney could be used to promote diuresis and thereby induce a hypotensive effect.

Treatment in accordance with the invention may be symptomatic or prophylactic.

Asthma includes intrinsic (non-allergic) asthma and extrinsic (allergic) asthma, mild asthma, moderate asthma, severe asthma, bronchitic asthma, exercise-induced asthma, occupational asthma and asthma induced following bacterial infection. Treatment of asthma is also to be understood as embracing treatment of subjects, e.g., of less than 4 or 5 years of age, exhibiting wheezing symptoms and diagnosed or diagnosable as "wheezy infants", an established patient category of major medical concern and now often identified as incipient or early-phase asthmatics. (For convenience this particular asthmatic condition is referred to as "wheezy-infant syndrome".)

Prophylactic efficacy in the treatment of asthma will be evidenced by reduced frequency or severity of symptomatic attack, e.g., of acute asthmatic or bronchoconstrictor attack, improvements in lung function or improved airways hyperreactivity. It may further be evidenced by reduced requirement for other, symptomatic therapy, i.e., therapy for or intended to restrict or abort symptomatic attack when it occurs, e.g., anti-inflammatory (e.g., cortico-steroid) or bronchodilatory. Prophylactic benefit in asthma may, in particular, be apparent in subjects prone to "morning dipping". "Morning dipping" is a recognized asthmatic syndrome, common to a substantial percentage of asthmatics and characterized by asthma attack, e.g., between the hours of about 4-6 am, i.e., at a time normally substantially distant from any previously administered symptomatic asthma therapy.

Chronic obstructive pulmonary disease includes chronic bronchitis or dyspnea associated therewith, emphysema, as well as exacerbation of airways hyperreactivity consequent to other drug therapy, in particular, other inhaled drug therapy. The invention is also applicable to the treatment of bronchitis of whatever type or genesis including, e.g., acute, arachidic, catarrhal, croupus, chronic or phthinoid bronchitis.

Dry eye disease is characterized by a decrease in tear aqueous production and abnormal tear film lipid, protein and mucin profiles. There are many causes of dry eye, some of which include age, laser eye surgery, arthritis, medications, chemical/thermal burns, allergies and diseases, such as cystic fibrosis and Sjögren's Syndrome. Increasing anion secretion via CFTR would enhance fluid transport from the corneal endothelial cells and secretory glands surrounding the eye to increase corneal hydration. This would help to alleviate the symptoms associated with dry eye disease.

Sjögren's Syndrome is an autoimmune disease in which the immune system attacks moisture-producing glands throughout the body, including eye, mouth, skin, respiratory tissue, liver, vagina and gut. Symptoms include dry eye, dry mouth and dry vagina, as well as lung disease. The disease is also associated rheumatoid arthritis, systemic lupus, systemic sclerosis and polymypositis/dermatomyositis. Defective protein trafficking is believed to cause the disease, for which treatment options are limited. Modulators of CFTR activity may hydrate the various organs affected by the disease and help to alleviate the associated symptoms.

The suitability of CFTR activity modulators as a treatment of a disease benefiting from mucosal hydration may be tested by determining the movement of chloride ions in a suitable cell-based assay. For example single cells or confluent epithelia, endogenously expressing or engineered to overexpress CFTR can be used to assess channel function using electrophysiological techniques or ion flux studies. See methods described in: Hirsh et al., *J Pharm Exp Ther* (2004); Moody et al., *Am J Physiol Cell Physiol* (2005).

CFTR activity modulators, including the compounds of formula (I), are also useful as co-therapeutic agents for use in combination with other drug substances, such as anti-inflammatory, bronchodilatory, antihistamine or anti-tussive drug substances, particularly

in the treatment of cystic fibrosis or obstructive or inflammatory airways diseases such as those mentioned hereinbefore, e.g., as potentiators of therapeutic activity of such drugs or as a means of reducing required dosaging or potential side effects of such drugs.

The compounds of Formula (I), (II) or (III) may be mixed with the other drug substance in a fixed pharmaceutical composition or it may be administered separately, before, simultaneously with or after the other drug substance.

Accordingly, the invention includes as a further aspect a combination of a CFTR activity modulator with osmotic agents (hypertonic saline, dextran, mannitol, Xylitol), ENaC blockers, an anti-inflammatory, bronchodilatory, antihistamine, anti-tussive, antibiotic and/or DNase drug substance, wherein the CFTR activity modulator and the further drug substance may be in the same or different pharmaceutical composition.

Suitable antibiotics include macrolide antibiotics, e.g., tobramycin (TOBI™).

Suitable DNase drug substances include dornase alfa (Pulmozyme™), a highly-purified solution of recombinant human deoxyribonuclease I (rhDNase), which selectively cleaves DNA. Dornase alfa is used to treat cystic fibrosis.

Other useful combinations of CFTR activity modulators with anti-inflammatory drugs are those with antagonists of chemokine receptors, e.g., CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 and CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularly CCR-5 antagonists, such as Schering-Plough antagonists SC-351125, SCH-55700 and SCH-D; Takeda antagonists, such as *N*-[[4-[[[6,7-dihydro-2-(4-methyl-phenyl)-5*H*-benzo-cyclohepten-8-yl]carbonyl]amino]phenyl]-methyl]tetrahydro-*N,N*-dimethyl-2*H*-pyran-4-amin-ium chloride (TAK-770); and CCR-5 antagonists described in USP 6,166,037 (particularly claims 18 and 19), WO 00/66558 (particularly claim 8), WO 00/66559 (particularly claim 9), WO 04/018425 and WO 04/026873.

Suitable anti-inflammatory drugs include steroids, in particular, glucocorticosteroids, such as budesonide, beclamethasone dipropionate, fluticasone propionate, ciclesonide

or mometasone furoate, or steroids described in WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especially those of Examples 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 and 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 and WO 04/66920; non-steroidal glucocorticoid receptor agonists, such as those described in DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 and WO 04/26248; LTD4 antagonists, such as montelukast and zafirlukast; PDE4 inhibitors, such as cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden),V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), and those disclosed in WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 and WO 04/037805; adenosine A2B receptor antagonists such as those described in WO 02/42298; and beta-2 adrenoceptor agonists, such as albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutaline, salmeterol fenoterol, procaterol, and especially, formoterol, carmoterol and pharmaceutically acceptable salts thereof, and compounds (in free or salt or solvate form) of formula (I) of WO 0075114, which document is incorporated herein by reference, preferably compounds of the Examples thereof, especially indacaterol and pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as compounds (in free or salt or solvate form) of formula (I) of WO 04/16601, and also compounds of EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, USP 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/108765 and WO 04/108676.

Suitable bronchodilatory drugs include anticholinergic or antimuscarinic agents, in particular, ipratropium bromide, oxitropium bromide, tiotropium salts and CHF 4226 (Chiesi), and glycopyrrolate, but also those described in EP 424021, USP 3,714,357, USP 5,171,744, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 and WO 04/05285.

Suitable dual anti-inflammatory and bronchodilatory drugs include dual beta-2 adrenoceptor agonist/muscarinic antagonists such as those disclosed in USP 2004/0167167, WO 04/74246 and WO 04/74812.

Suitable antihistamine drug substances include cetirizine hydrochloride, acetaminophen, clemastine fumarate, promethazine, loratidine, desloratidine, diphenhydramine and fexofenadine hydrochloride, activastine, astemizole, azelastine, ebastine, epinastine, mizolastine and tefenadine, as well as those disclosed in JP 2004107299, WO 03/099807 and WO 04/026841.

In accordance with the foregoing, the invention also provides as a further aspect a method for the treatment of a condition responsive to modulation of CFTR activity, e.g., diseases associated with the regulation of fluid volumes across epithelial membranes, particularly an obstructive airways disease, which comprises administering to a subject, particularly a human subject, in need thereof a compound of formula (I), (II) or (III), in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt.

In another aspect the invention provides a compound of formula (I), (II) or (III), in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt, for use in the manufacture of a medicament for the treatment of a condition responsive to modulation of CFTR activity, particularly an obstructive airways disease, e.g., cystic fibrosis and COPD.

The agents of the invention may be administered by any appropriate route, e.g. orally, e.g., in the form of a tablet or capsule; parenterally, e.g., intravenously; by inhalation, e.g., in the treatment of an obstructive airways disease; intranasally, e.g., in the treatment of allergic rhinitis; topically to the skin; or rectally. In a further aspect, the

invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier therefor. The composition may contain a co-therapeutic agent, such as an anti-inflammatory, broncho-dilatory, antihistamine or anti-tussive drug as hereinbefore described. Such compositions may be prepared using conventional diluents or excipients and techniques known in the galenic art. Thus oral dosage forms may include tablets and capsules. Formulations for topical administration may take the form of creams, ointments, gels or transdermal delivery systems, e.g., patches. Compositions for inhalation may comprise aerosol or other atomizable formulations or dry powder formulations.

When the composition comprises an aerosol formulation, it preferably contains, e.g., a hydro-fluoro-alkane (HFA) propellant, such as HFA134a or HFA227 or a mixture of these, and may contain one or more co-solvents known in the art, such as ethanol (up to 20% by weight), and/or one or more surfactants, such as oleic acid or sorbitan trioleate, and/or one or more bulking agents, such as lactose. When the composition comprises a dry powder formulation, it preferably contains, e.g., the compound of formula (I), (II) or (III) having a particle diameter up to 10 microns, optionally together with a diluent or carrier, such as lactose, of the desired particle size distribution and a compound that helps to protect against product performance deterioration due to moisture, e.g., magnesium stearate. When the composition comprises a nebulised formulation, it preferably contains, e.g., the compound of formula (I), (II) or (III) either dissolved, or suspended, in a vehicle containing water, a co-solvent, such as ethanol or propylene glycol and a stabilizer, which may be a surfactant.

Further aspects of the invention include:

(a) a compound of formula (I), (II) or (III) in inhalable form, e.g., in an aerosol or other atomisable composition or in inhalable particulate, e.g., micronised form;

(b) an inhalable medicament comprising a compound of formula (I), (II) or (III) in inhalable form;

(c) a pharmaceutical product comprising a compound of formula (I) in inhalable form in association with an inhalation device; and

(d) an inhalation device containing a compound of formula (I), (II) or (III) in inhalable form.

Dosages of compounds of formula (I), (II) or (III) employed in practicing the present invention will of course vary depending, e.g., on the particular condition to be treated, the effect desired and the mode of administration. In general, suitable daily dosages for administration by inhalation are of the order of 0.005-10 mg, while for oral administration suitable daily doses are of the order of 0.05-100 mg.

Pharmaceutical Use and Assay

Compounds of formula (I), (II) or (III) and their pharmaceutically acceptable salts, hereinafter referred to alternatively as "agents of the invention", are useful as pharmaceuticals. In particular, the compounds are suitable CFTR activity modulators and may be tested in the following assays.

Membrane potential assay

CFTR activity can be quantified by measuring the transmembrane potential. The means for measuring the transmembrane potential in a biological system can employ a number of methods including electrophysiological and optical fluorescence-based membrane potential assays.

The optical membrane potential assay utilises a negatively charged potentiometric dye, such as the FLIPR membrane potential dye (FMP) (see Baxter DF, Kirk M, Garcia AF, Raimondi A, Holmqvist MH, Flint KK, Bojanic D, Distefano PS, Curtis R, Xie Y. 'A novel membrane potential-sensitive fluorescent dye improves cell-based assays for ion channels.' J Biomol Screen. 2002 Feb;7(1):79-85) which when extracellular is bound to a quenching agent . Upon cellular depolarisation the negatively charged dye redistributes to the intracellular compartment, unbinding from the membrane impermeant quench agent, yielding an increase in fluorescence. This change in fluorescence is proportional to the change in transmembrane potential which can result from the activity of CFTR. The changes in fluorescence can be monitored in real time by an appropriately equipped fluorescence detector such as the FLIPR (fluorometric imaging plate reader) in 96 or 384-well microtitre plates.

Cell culture:

Chinese hamster ovary (CHO) cells stably expressing the ΔF508-CFTR channel were used for membrane potential experiments. Cells were maintained at 37 °C in 5% v/v CO_2 at 100% humidity in Modified Eagles medium (MEM) supplemenetd with 8% v/v foetal calf serum, 100μg/ml methotrexate and 100U/ml penicillin/streptomycin. Cells were grown in 225 cm^2 tissue culture flasks. For membrane potential assays cells were seeded into 96 well plates at 40,000 cells per well, allowed to adhere and then maintained at 26 °C for 48h to facilitate channel insertion.

Potentiator assay:

The membrane potential screening assay utilised a low chloride ion containing extracellular solution (~5mM) combined with a double addition protocol. The first addition was of buffer with or without test compound followed 5 minutes later by an addition of forskolin (1-20 μM) - this protocol favours maximum chloride efflux in response to ΔF508-CFTR activation. The ΔF508-CFTR mediated chloride ion efflux leads to a membrane depolarisation which is optically monitored by the FMP dye.

Solutions:

Low chloride extracellular (mM): 120 Na-gluconate, 1.2 $CaCl_2$, 3.3 KH_2PO_4, 0.8 K_2HPO_4, 1.2 $MgCl_2$, 10.0 D-glucose, 20.0 HEPES, pH 7.4 with NaOH

FMP dye: made up as per manufacturers' instructions in low chloride extracellular solution detailed above, at 10x final concentration, and stored as 1 mL aliquots at -20°C.

IonWorks Quattro assay:

CFTR activity can also be quantified electrophysiologically using the whole-cell configuration of the patch clamp technique (Hamill et al Pflugers Acrhive 1981). This assay directly measures the currents associated with chloride flow through CFTR channels whilst either maintaining or adjusting the transmembrane voltage. This assay can use either single glass micropipettes or parallel planar arrays to measure CFTR activity from native or recombinant cell systems. Currents measured using parallel planar arrays can be quantified using an appropriately equipped instrument such as the IonWorks Quattro (Molecular Devices) or the Qpatch (Sophion). The Quattro system can

measure CFTR currents from either a single cell per recording well (HT configuration) or alternatively from a population of 64 cells per well (Population Patch Clamp PPC) (Finkel A, Wittel A, Yang N, Handran S, Hughes J, Costantin J. 'Population patch clamp improves data consistency and success rates in the measurement of ionic currents.' J Biomol Screen. 2006 Aug;11(5):488-96).

Cell culture:

Chinese hamster ovary (CHO) cells stably expressing the ΔF508-CFTR channel were used for IonWorks Quattro experiments. Cells were maintained at 37 °C in 5% v/v CO_2 at 100% humidity in D-MEM supplemented with 10 % (v/v) FCS, 100 U/mL Penicillin/Streptomycin, 1 % (v/v) NEAA, 1 mg/ml Zeocin and 500 ug/ml Hygromycin B. For experiments cells were grown in 225 cm^2 tissue culture flasks until near confluence and then cultured at 26 °C for 48-72h to facilitate channel insertion. Cells were removed from the flask and resuspended in either extracellular recording solution for immediate experimentation or alternatively in growth medium supplemented with 10% v/v DMSO and frozen to -80°C as 1-2 mL aliquots for use at a later date.

Potentiator assay:

Cells, at a density of 1.5-3 million per mL, were placed on the Quattro system, added to the planar patch array and seals allowed to establish for 5-10 mins. After assessing seal resistances (commonly >50 MΩ), whole-cell access was obtained by perforation with 100 µg/mL amphotericin B. Baseline currents were measured by a pre-compound scan obtained by application of a voltage ramp from -100 to +100 mV. This was followed by addition of either buffer or test compound diluted in the extracellular solution supplemented with 20 µM forskolin, to each of the 384 wells of the planar parch array. After incubation step (5-20 minutes) the post-compound currents were measured again by application of a voltage ramp from -100 to +100 mV. The difference in currents between the pre- and post-compound scans defined the efficacy of CFTR potentiation.

Solutions:

Extracellular solution (ECS) : 145 mM NaCl, 4 mM CsCl, 5 mM D-glucose, 10 mM TES, 1 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$, pH 7.4 NaOH

Intracellular buffer (ICS): 113 mM L-Aspartic acid, 113 mM CsOH, 27 mM CsCl, 1 mM NaCl, 1 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 10 mM TES. pH 7.2 with CsOH. Filter sterilized before use.

Ion transport assay:
Another method to measure CFTR function is Ussings chamber short circuit current measurement. Engineered or native epithelial cells are grown to confluent monolayer on a semi-permeable filter and sandwiched between two perspex blocks. The flow of chloride ions via CFTR from one side of the epithelia to the other can be quantified by measuring the flow of current whilst maintaining the transepithelial potential at 0mV. This is achieved using KCl filled agar-based electrodes to both clamp the cellular monolayer and measure the flow of currents.

Cell culture:
FRT cells stably expressing ΔF508-CFTR were cultured on plastic in Coon's modified F-12 medium supplemented with 32mM $NaHCO_3$, 10% v/v fetal bovine serum, 2 mM L-glutamine, 100 U/mL penicillin, 100 µg/mL streptomycin and 30 µg/mL hygromycin B as the growth medium. For Ussing chamber experiments, the cells were grown as polarized epithelia on Snapwell permeable support inserts (500000 cells/insert in growth medium) and cultured for 7 to 9 days. The inserts were fed with fresh Coon's modified F-12 growth medium every 48 hours, and 24 hours prior to Ussing chamber experiment. To increase the ΔF508 CFTR protein expression at the cell surface, plates were incubated at 27°C for 48h before performing an Ussing chamber experiment.

Potentiator assay:
Fischer Rat Thyroid (FRT) epithelial cells, stably expressing human ΔF508-CFTR were used as monolayer cultures on permeable supports. Cl^- current was measured using the short circuit current technique, under an imposed basolateral to apical Cl^- gradient in Ussing chambers. To measure stable Cl^- currents, FRT cells were cultured for 48h at 27°C to facilitate the insertion of ΔF508 CFTR into the plasma membrane. Ussing chamber studies were likewise conducted at 27°C . Under these conditions, the effects of cumulative additions of test compounds on ΔF508 CFTR currents could be quantitated with both potency and efficacy endpoints. Compounds were added to both

the apical and basloalteral sides subsequent to addition of 10μM forskolin. Efficacy of compounds was compared to a known potentiator such as gensitein.

Solutions:
Basolateral Ringer solution (mM): 126 NaCl, 24 $NaHCO_3$, 0.38 KH_2PO_4, 2.13 K_2HPO_4, 1 $MgSO_4$, 1 $CaCl_2$ and 10 glucose.
Apical Ringer solution (mM): 140 Na-gluconate, 1 $MgSO_4$, 2 $CaCl_2$, 1 HCl, 10 glucose and 24 $NaHCO_3$.
Compounds can also be tested for their ability to stimulate insertion of ΔF508 CFTR into the cell membrane using the above assays. For these assays the protocols were identical other than cells were not cultured at low temperature (26 or 27°C) but instead incubated with test compounds for 12-24 h prior to assay.

Compounds of the Examples, herein below, generally have EC_{50} values in the data measurements described above below 10 μM. Table 1 provides a list of representative compounds with their EC_{50} value.

Table 1.

Example No	EC_{50} μM	Example No	EC_{50}
2	0.015	9	0.090
3	0.055	10	0.112
4	0.076	11	0.037
5	0.05	12	0.035
6	0.426	14	0.115
7	0.040	15	0.051
8	0.060	16	0.008
		17	0.010

Compounds listed below are within the scope of the broadest claim and the CFTR EC_{50} values in the data measurements described above were above 5μM:

3-amino-6-bromo-N-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

3-amino-6-bromo-N-((1-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

2-(3-amino-6-bromo-5-(trifluoromethyl)picolinamido)acetic acid;

3-amino-6-bromo-N-((1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

3-amino-N-(2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl)-6-(1-methyl-1H-indol-6-yl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-amino-6-bromo-N-((1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

6-((3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)oxy)-3-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-amino-6-(6-(3-(dimethylamino)propoxy)pyridin-3-yl)-N-(2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

(R)-3-amino-6-bromo-N-((4-methylpiperazin-2-yl)methyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

3-amino-6-bromo-N-((1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

3-amino-6-(3-(N,N-dimethylsulfamoyl)phenyl)-N-(2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-amino-6-bromo-N-isobutyl-N-methyl-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

3-amino-6-bromo-N-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

6-bromo-3-(methylamino)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

(3-amino-6-bromo-5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)(4-methylpiperazin-1-yl)methanone;

3-amino-6-bromo-N-(2-(pyridin-4-yl)ethyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

3-amino-N-(2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl)-6-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-amino-6-(4-carbamoyl-2-methylphenyl)-N-(2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-amino-6-bromo-N-(2-(pyridin-3-yl)ethyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

3-amino-6-(3,4-dimethylphenyl)-N-(2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-amino-N-benzyl-6-bromo-N-methyl-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

3-amino-6-hydroxy-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-amino-6-hydroxy-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

(3-amino-6-bromo-5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)(4-methyl-3-phenylpiperazin-1-yl)methanone;

(S)-3-amino-6-bromo-N-((1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide; and

3-amino-6-bromo-N-(imidazo[1,5-a]pyridin-1-ylmethyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide.

The invention is illustrated by the following Examples.

Examples

General Conditions:

Mass spectra were run on LC-MS systems using electrospray ionization. These were either Agilent 1100 HPLC/Micromass Platform Mass Spectrometer combinations or Waters Acquity UPLC with SQD Mass Spectrometer. $[M+H]^+$ refers to mono-isotopic molecular weights.

NMR spectra were run on open access Bruker AVANCE 400 NMR spectrometers using ICON-NMR. Spectra were measured at 298K and were referenced using the solvent peak.

Optical rotations were measured at 589nm and 546nm using an Optical activity AA-1000 polarimeter at 21°C.

The following examples are intended to illustrate the invention and are not to be construed as being limitations thereon. Temperatures are given in degrees centigrade. If not mentioned otherwise, all evaporations are performed under reduced pressure, preferably between about 15 mm Hg and 100 mm Hg (= 20-133 mbar). The structure of final products, intermediates and starting materials is confirmed by standard analytical

methods, *e.g.*, microanalysis and spectroscopic characteristics, *e.g.*, MS, IR, and NMR. Abbreviations used are those conventional in the art. If not defined, the terms have their generally accepted meanings.

Abbreviations:

app	apparent
ATP	adenosine 5'-triphosphate
BINAP	racemic 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BOC	tertiary butyl carboxy
br	broad
d	doublet
dd	doublet of doublets
DCM	dichloromethane
DIEA	diethylisopropylamine
DIPEA	diisopropylethylamine
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DTT	dithiothreitol
ESI	electrospray ionization
EtOAc	ethyl acetate
eq	equivalent
h	hour(s)
HATU	2-(7-Aza-1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate
HPLC	high pressure liquid chromatography
IR	infrared spectroscopy
LCMS	liquid chromatography and mass spectrometry
MeOH	methanol
MS	mass spectrometry
MW	microwave
m	multiplet
min	minutes
ml	milliliter(s)
m/z	mass to charge ratio

NMR	nuclear magnetic resonance
ppm	parts per million
PS	polymer supported
rac	racemic
RT	room temperature
Rt	retention time
s	singlet
SCX-2	strong cation exchange (e.g. Isolute® SCX-2 columns from Biotage)
t	triplet
TEA	triethylamine
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran

Referring to the examples that follow, compounds of the preferred embodiments were synthesized using the methods described herein, or other methods, which are known in the art.

The various starting materials, intermediates, and compounds of the preferred embodiments may be isolated and purified, where appropriate, using conventional techniques such as precipitation, filtration, crystallization, evaporation, distillation, and chromatography. Unless otherwise stated, all starting materials are obtained from commercial suppliers and used without further purification. Salts may be prepared from compounds by known salt-forming procedures.

It should be understood that the organic compounds according to the preferred embodiments may exhibit the phenomenon of tautomerism. As the chemical structures within this specification can only represent one of the possible tautomeric forms, it should be understood that the preferred embodiments encompasses any tautomeric form of the drawn structure.

If not indicated otherwise, the analytical HPLC conditions are as follows:

Method 10minLC_v001

Column Waters BEH C18 100x2.1 mm, 1.7 µm

Column Temp.	50 °C
Eluents	A: H_2O, B: acetonitrile, both containing 0.1% TFA
Flow Rate	0.7 ml/min
Gradient	0.25 min 5% B; 5% to 95% B in 7.75 min, 1.00 min 95% B

Method 10minLC_v002

Column	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Column Temperature	50 °C
Eluents	A: H_2O, B: methanol, both containing 0.1% TFA
Flow Rate	0.8 ml/min
Gradient	0.20 min 5% B; 5% to 95% B in 7.80 min, 1.00 min 95% B

Method 10minLC_v003

Column	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Column Temperature	50 °C
Eluents	A: H_2O, B: acetonitrile, both containing 0.1% TFA
Flow Rate	0.8 ml/min
Gradient	0.20 min 5% B; 5% to 95% B in 7.80 min, 1.00 min 95% B

Method 2minLC_v001

Column	Waters BEH C18 100x2.1 mm, 1.7 µm
Column Temp.	50 °C
Eluents	A: H_2O, B: acetonitrile, both containing 0.1% TFA
Flow Rate	0.7 ml/min
Gradient	0.25 min 5% B; 5% to 95% B in 1.00 min, 0.25 min 95% B

Method 2minLC_v002

Column	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Column Temperature	50 °C
Eluents	A: H_2O, B: methanol, both containing 0.1% TFA
Flow Rate	0.8 ml/min
Gradient	0.20 min 5% B; 5% to 95% B in 1.30 min, 0.25 min 95% B

Method 2minLC_v003

Column	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Column Temperature	50 °C
Eluents	A: H_2O, B: acetonitrile, both containing 0.1% TFA
Flow Rate	0.8 ml/min
Gradient	0.20 min 5% B; 5% to 95% B in 1.30 min, 0.25 min 95% B

Method 10minC18

Column:	Gemini C18 100x3 mm, 3 micron
Column Temperature	50 °C
Eluents:	A: H2O, B: Methanol, 0.1% formic acid
Flow rate:	1 ml/min
Gradient:	0.00 min 0% B, 10.00 min 95% B

Method AD25IPA_DEA

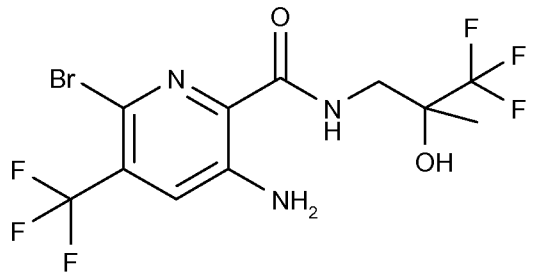
Mobile Phase:	25% isopropanol + 0.1%v/v DEA / 75 % CO_2
Column:	Chiralpak AD-H, 250 x 10 mm id, 5 µm
Detection:	UV @ 220nm
Flow rate:	10 ml/min

Example compounds of the present invention include

Preparation of Final Compounds

Example 1.0

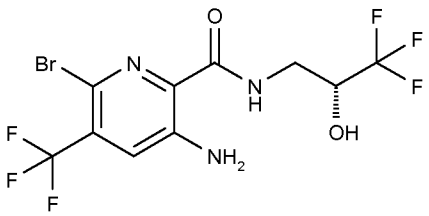
3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide

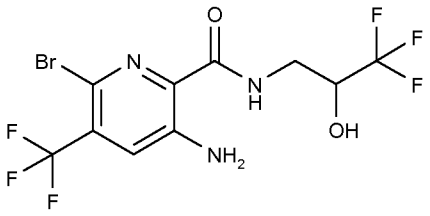
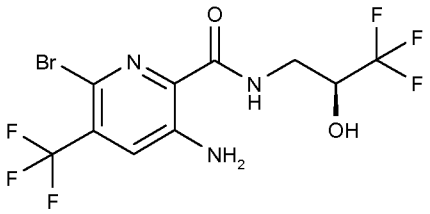
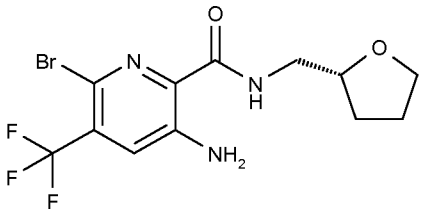
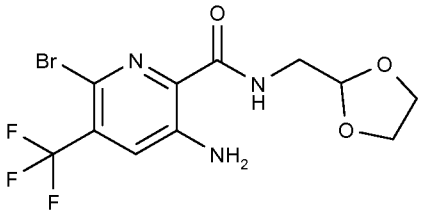


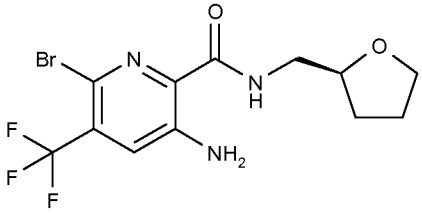
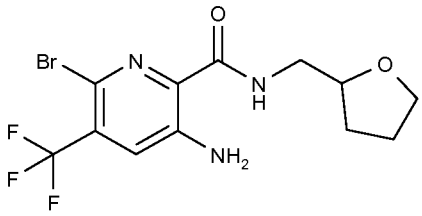
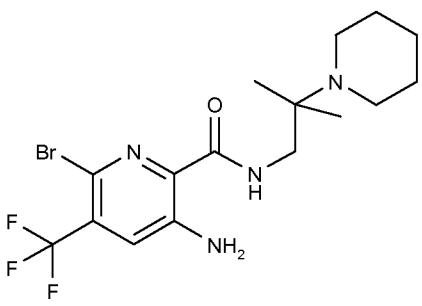
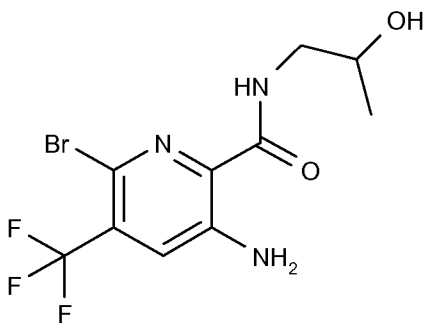
3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (Intermediate A) (397 mg, 1.392 mmol), 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-methyl-propan-2-ol hydrochloride (250 mg, 1.392 mmol) and HATU (529 mg, 1.392 mmol) were dissolved in DMF (10 ml) and stirred at RT for 2 min. 4-Methylmorpholine (0.413 ml, 4.18 mmol) was added and stirring continued at RT for 3 h. The reaction mixture was poured onto ice/water (100 ml) and extracted with EtOAc (250 ml). The organic extract was washed with sat NH_4Cl solution (~50 ml), dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to give a pale brown oil. The oil was dissolved in $CHCl_3$ (~3 ml) and loaded onto a 24g ISCO (silica) column eluting with iso-hexane:EtOAc to afford the title product; LC-MS Rt = 1.46 mins; $[M+H]^+$ 410.1, Method 2minLC_v002. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.30 (NH, t), 7.72 (1H, s), 7.29 (NH2, b s), 6.28 (OH, s), 3.68 (1H, dd), 3.47 (1H, dd), 1.24 (3H, s). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ -62.71 (CF3, s),-80.48 (CF3, s).

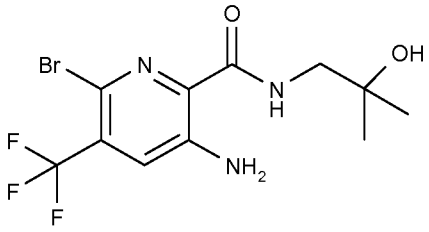
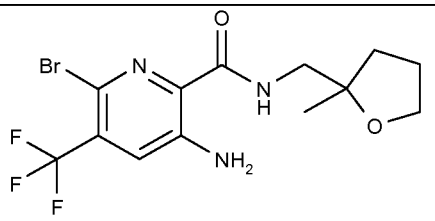
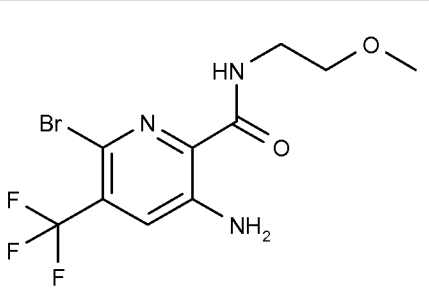
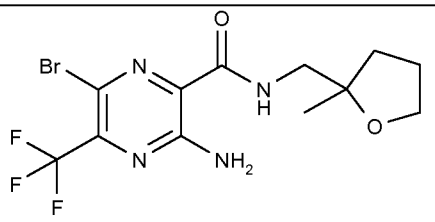
The compounds of the following tabulated Examples (Table 2) were prepared by a similar method to that of Example 1 from the appropriate starting compound and amine. Single enantiomers were prepared by using chiral amines or by separation of the product by Supercritical Fluid Chromatography. The preparations of the starting compounds and amines are described in the Intermediates section, unless they are commercially available. DIPEA or TEA may have been used in place of 4-methylmorpholine in some reactions.

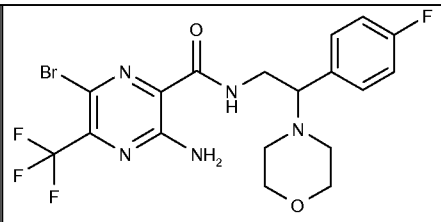
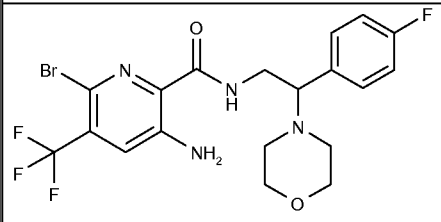
Table 2

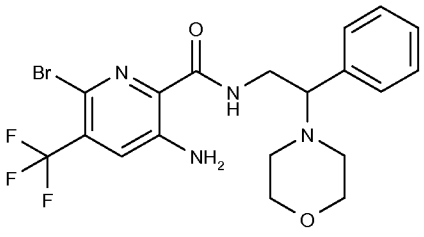
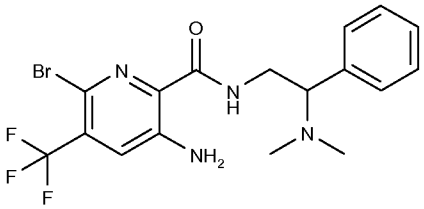
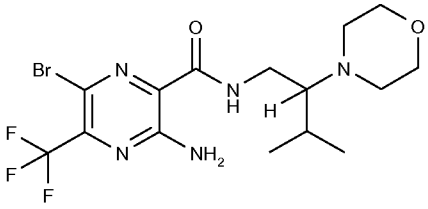
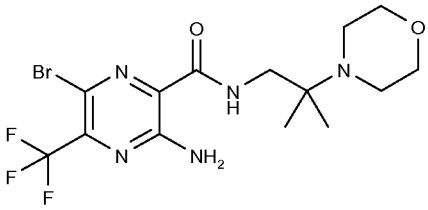
Ex.	Structure	Name	Retention Time, $[M+H]^+$, 1H NMR
1.1		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-propyl)-amide (Separated by SFC, second eluted peak)	R.t 3.26 mins; Method=AD25IPA_DEA 1H NMR (DMSO) δ 3.4 (1H, m), 3.6 (1H, m), 4.3 (1H, m), 6.5 (1H, s), 7.3 (2H, s), 7.7 (1H, s), 8.6 (1H, t),

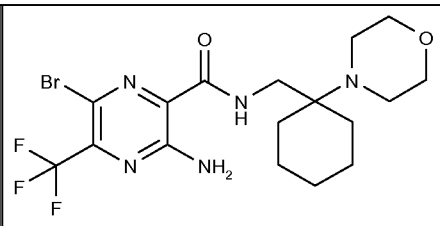
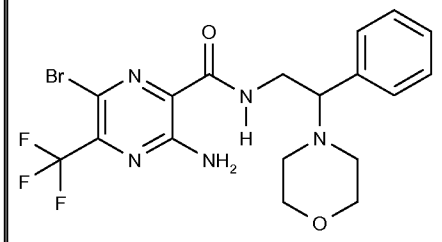
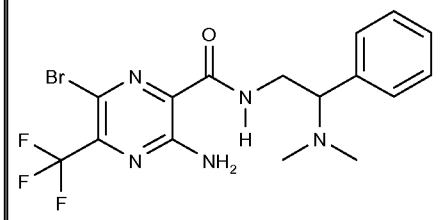
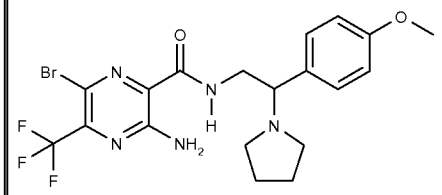
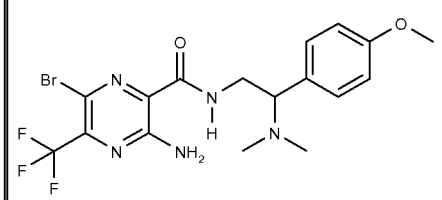
1.2		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-propyl)-amide (Racemate)	Rt 1.42 mins; $[M+H]^+$ 398 Method : 2minLC_v002 1H NMR (DMSO) δ 3.4 (1H, m), 3.6 (1H, m), 4.3 (1H, m), 6.5 (1H, d), 7.3 (2H, s), 7.7 (1H, s), 8.6 (1H, t),
1.3		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-propyl)-amide Prepared using (S)-3-Amino-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol	Rt 1.41 mins; $[M+H]^+$ 398 Method : 2minLC_v002 1H NMR (DMSO) δ 3.4 (1H, m), 3.6 (1H, m), 4.3 (1H, m), 6.5 (1H, d), 7.3, (2H, s), 7.7 (1H, s), 8.6 (1H, t)
1.4		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [(R)-1-(tetrahydro-furan-2-yl)methyl]-amide Prepared using (R)-(-)-tetrahydrofurfuryl amine	Rt 1.51 mins; $[M+H]^+$ 370 Method : 2minLC_v002 1H NMR (DMSO) δ 1.6 (1H, m), 1.9, (3H, m), 3.4, (2H, m), 3.7, (1H, m), 3.8, (1H, m), 4.1, (1H, m), 7.3, (2H, s), 7.7, (1H, s), 8.4, (1H, t)
1.5		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ([1,3]dioxolan-2-ylmethyl)-amide	Rt 1.42 mins; $[M+H]^+$ 370 Method : 2minLC_v002 1H NMR (DMSO) δ3.4, (2H, t), 3.8, (2H, m), 3.9, (2H, m), 5.0, (1H, t), 7.3, (2H, br), 7.7, (1H, s), 8.4, (1H, t),

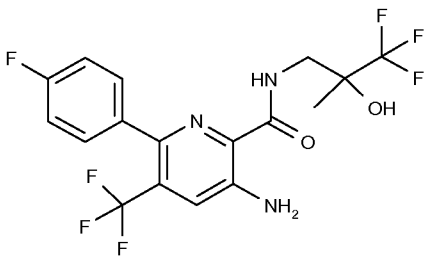
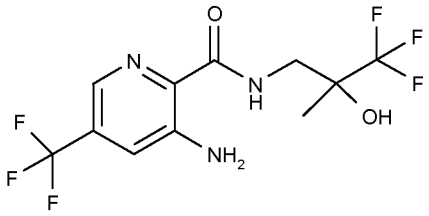
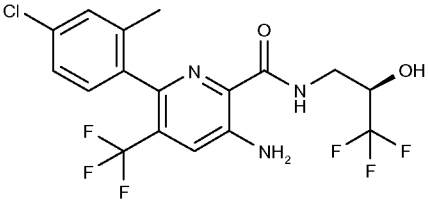
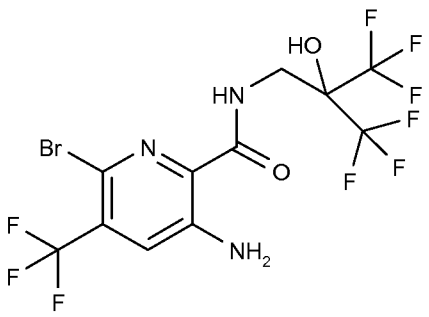
1.6		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [(S)-1-(tetrahydro-furan-2-yl)methyl]-amide Prepared using (S)-(+)-Tetrahydrofurfurylamine	Rt 1.52 mins; $[M+H]^+$ 370 Method : 2minLC_v002. 1H NMR (DMSO) 1.6, (1H, m), 1.9, (3H, m), 3.3, (2H, m), 3.6, (1H, m), 3.8, (1H, m), 4.0, (1H, m), 7.4, (2H, s), 7.7, (1H, s), 8.4, (1H, d)
1.7		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amide	Rt 1.49 mins; $[M+H]^+$ 368 Method : 2minLC_v002. 1H NMR (DMSO) δ1.55, (1H, m), 1.8, (3H, m), 3.3, (2H, m), 3.6, (1H, m), 3.8, (1H, m), 4.0, (1H, m), 7.3, (2H, s), 7.7, (1H, s), 8.4, (1H, t)
1.8		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (2-methyl-2-piperidin-1-yl-propyl)-amide	Rt 1.14 mins; $[M+H]^+$ 423 Method : 2minLC_v002 1H NMR (DMSO) δ 1.3, (6H, s), 1.4, (1H, m), 1.7, (3H, m), 1.9, (2H, m), 2.9, (2H, m), 3.6, (2H, m), 3.7, (2H, m), 7.3, (2H, s), 7.7, (1H, s), 8.7, (1H, t)
1.9		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (2-hydroxy-propyl)-amide	Rt 4.06 mins; $[M+H]^+$ 344. Method : 10minLC_v002 1H NMR. ([400MHz], [DMSO-d6]) δ 8.30 (1H, t), 7.69 (1H, s), 7.28 (2H, br s), 4.84 (1H, d), 3.78 (1H, m), 3.29 (1H, m), 3.14 (1H, m), 1.05 (3H, d).

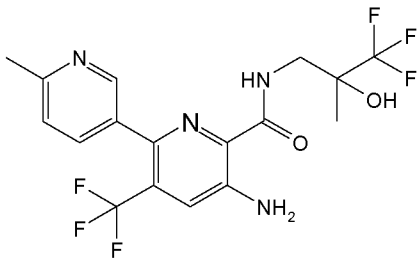
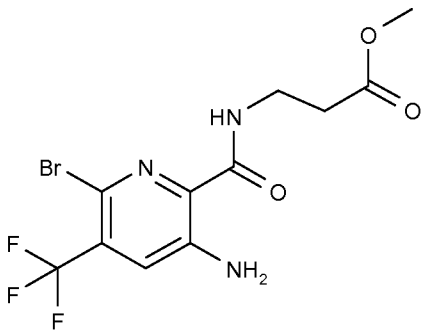
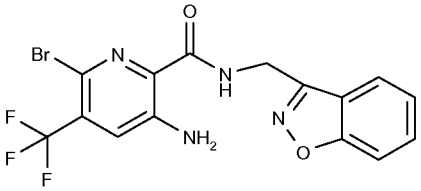
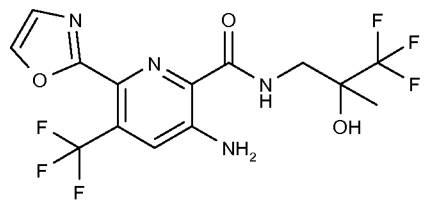
1.10		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide	Rt 4.35 mins; $[M+H]^+$ 338. Method : 10minLC_v002 1H NMR. ([400MHz], [DMSO-d6]) δ 8.14 (1H, t), 7.70 (1H, s), 7.29 (2H, br s), 4.70 (1H, s), 3.24 (1H, d), 1.10 (6H, s).
1.11		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (2-methyl-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amide	Rt 1.53 mins; $[M+H]^+$ 384 Method : 2minLC_v002. 1H NMR. ([400MHz], [DMSO-d6]) δ 8.12 (1H, t), 7.70 (1H, s), 7.28 (2H, br s), 3.76 (2H, t), 3.33 (2H, d), 1.88 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.13 (3H, s).
1.12		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (2-methoxy-ethyl)-amide	Rt 1.43 mins; $[M+H]^+$ 342 ; Method : 2minLC_v002. 1H NMR. ([400MHz], [DMSO-d6]) δ 8.41 (1H, t), 7.69 (1H, s), 7.28 (2H, br s), 3.44 (4H, m), 3.27 (3H, s).
1.13		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (2-methyl-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amide	Rt 1.52 mins; $[M+H]^+$ 385 ; Method : 2minLC_v002. 1H NMR. ([400MHz], [DMSO-d6]) δ 8.35 (1H, t), 8.09 (2H, br s), 3.76 (2H, t), 3.34 (2H, d), 1.86 (3H, m), 1.58 (1H, m), 1.13 (3H, s).

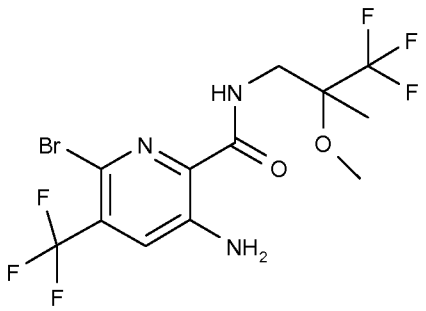
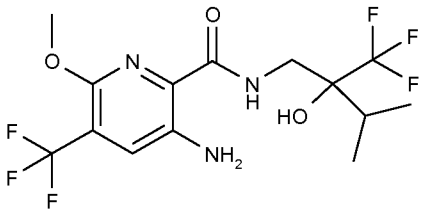
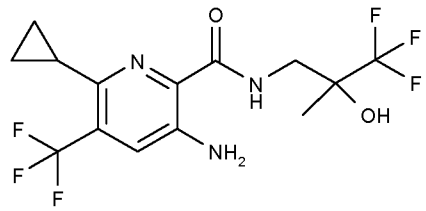
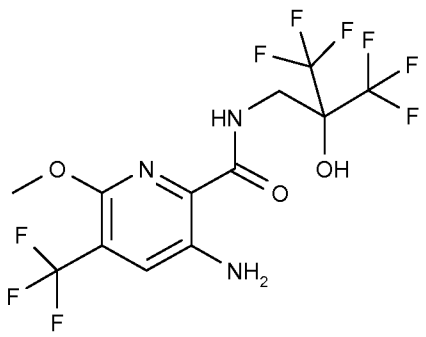
1.14		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [2-(4-fluoro-phenyl)-2-morpholin-4-yl-ethyl]-amide	Rt 4.29 mins; $[M+H]^+$ 492. Method : 10minLC_v002 . ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ_H 7.61-7.64 (2H, m, 2 x Ar'H (AA'BB'X system)), 7.28-7.32 (2H, m, 2 x Ar'H (AA'BB'X system)), 4.65-4.73 (1H, br m, $NHCH_AH_BC\underline{H_X}N$ (Ar')), 4.31 (1H, dd_{ABX}, J = 6.5/14.4Hz, $NHC\underline{H_A}H_BCH_XN$(Ar')), 3.70-4.14 (6H, m, $NHC\underline{H_A}H_BCH_XN$ (Ar') + 5 x morpholine CH), 3.00-3.30 (3H, m, 3 x morpholine CH).
1.15		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [2-(4-fluoro-phenyl)-2-morpholin-4-yl-ethyl]-amide	Rt 4.39 mins; $[M+H]^+$ 491 Method : 10minLC_v002 . ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ_H 8.37-8.38 (1H, m, $ArC(O)N\underline{H}CH_2$), 7.68 (1H, s, ArH-1), 7.35 (2H, m (AA'BB'X system), 2 x Ar'H-2), 7.17-7.25 (4H, br s + m (AA'BB'X system), $ArNH_2$ + 2 x Ar'H-3), 3.73-3.81 (2H, m, $NHC\underline{H_A}H_BCH(N)Ar'$ + $NHCH_AH_BC\underline{H}(N)Ar'$), 3.53-3.58 (5H, morpholine 2 x CH_2 + $NHCH_A\underline{H_B}CH(N)Ar'$), 2.34-2.43 (4H, m, 2 x morpholine CH_2).

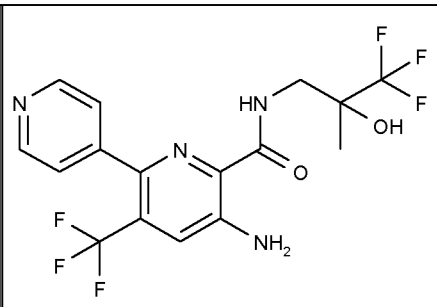
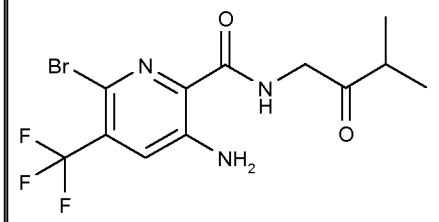
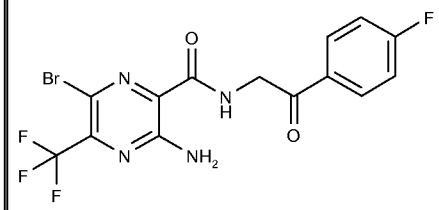
1.16		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-2-phenyl-ethyl)-amide	Rt 4.20 mins; $[M+H]^+$ 473 Method 10minLC_v002. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (1H, s broad), 7.70 (1H, s), 7.32 (7H, m broad), 3.75 (2H, m broad), 3.59 (4H, broad), 2.40 (2H, broad), 2.30 (2H, broad).
1.17		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (2-dimethylamino-2-phenyl-ethyl)-amide	Rt 4.25 mins; $[M+H]^+$ 431 ; Method; 10minLC_v002. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.20 (1H, s), 8.72 (1H, t), 7.71 (1H, s), 7.60 (2H, s broad), 7.50 (3H, s broad)7.30 (2H, s broad), 4.67 (1H, m), 4.19 (1H, qui), 3.83 (m), 2.80 (3H, d), 2.61 (3H, d).
1.18		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (3-methyl-2-morpholin-4-yl-butyl)-amide	Rt 3.39 mins; $[M+H]^+$ 442. Method 10minLC_v002. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.03 (1H, s), 9.10 (1H, s), 8.12 (2H, s), 4.00-3.20 (12H, broad), 1.10 (3H, broad), 1.00 (3H, broad).
1.19		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (2-methyl-2-morpholin-4-yl-propyl)-amide	Rt 2.83 mins; $[M+H]^+$ 428 ; Method 10minLC_v002. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.04 (1H, s), 8.95 (1H, s), 8.10 (2H, s), 4.04 (2H, d), 3.75 (2H, t), 3.60 (4H + broad water signal underneath), 3.20 (2H, q), 1.35 (6H, s).

1.20		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (1-morpholin-4-yl-cyclohexylmethyl)-amide	Rt 3.59 mins; $[M+H]^+$ 466. Method 10minLC_v002. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.00 (1H, broad), 8.90 (1H, broad), 8.10 (1H, s), 4.02 – 3.35 (20H, very broad)
1.21		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-2-phenyl-ethyl)-amide	Rt 6.09 mins; $[M+H]^+$ 474 Method 10minC18
1.22		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (2-dimethylamino-2-phenyl-ethyl)-amide	Rt 5.42 mins; $[M+H]^+$ 432 Method 10minC18
1.23		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [2-(4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl]-amide	Rt 5.64 mins; $[M+H]^+$ 488 Method 10minC18
1.24		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [2-dimethylamino-2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide	Rt 5.51 mins; $[M+H]^+$ 462 ; Method 10minC18

1.25		3-Amino-6-(4-fluoro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide	Rt 5.41 mins; $[M+H]^+$ 426 ; Method 10minLC_v002. ^{1}H NMR δ 8.42 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.5 (2H, m), 7.3 (2H, t), 7.22 (2H, br s), 6.24 (1H, s), 3.68 (1H, m), 3.46 (1H, m), 1.24 (3H, s)
1.26		3-Amino-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide	Rt 4.18 mins; $[M+H]^+$ 332 ; Method 10minLC_v002. ^{1}H NMR δ 8.58 (1H, t), 8.1 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.2 (2H, br s), 6.29 (1H, s), 3.61 – 3.7 (1H, m), 3.42 – 3.5 (1H, m), 1.26 (3H, s).
1.27		3-Amino-6-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-propyl)-amide Prepared using (R)-3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-ol	Rt 1.59 mins; $[M+H]^+$ 442 Method : 2minLC_v002. 1H NMR. ([400MHz], [DMSO-d6]) δ 8.54 (1H, br), 7.69 (1H, s), 7.41 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.24 (2H, br s), 7.20 (1H, d), 6.40 (1H, br), 4.19(1H, m), 3.54 (1H, m), 3.36 (1H, m), 2.01 (3H, s).
1.28		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-trifluoromethyl-propyl)-amide	Rt 1.59 mins; $[M+H]^+$ 466 ; Method 2minLC_v002. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (1H, t), 8.30 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.30 (2H, s), 4.00 (2H, d)

1.29		5-Amino-6'-methyl-3-trifluoromethyl-[2,3']bipyridinyl-6-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide	Rt 1.16 mins; $[M+H]^+$ 423; Method 2minLC_v002. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (1H, d), 8.45 (1H, t), 7.75 (1H, d), 7.71 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.25 (2H, s), 6.21 (1H, s), 3.69 (1H, dd), 3.42 (1H, dd), 2.54 (3H, s), 1.22 (3H, s).
1.30		Methyl 3-(3-amino-6-bromo-5-(trifluoromethyl)picolinamido)propanoate.	Rt 4.64 mins; $[M+H]^+$ 372.1; Method 10minLC_v002. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.56 (1H, t), 7.68 (1H, s), 7.27 (2H, br s), 3.61 (3H, s) 3.50 (2H, q), 2.60 (2H, t).
1.31		3-Amino-N-(benzo[d]isoxazol-3-ylmethyl)-6-bromo-5-(trifluoromethyl) picolinamide	Rt 4.18mins; $[M+H]^+$ 417.1; Method 10minLC_v002. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.32 (NH, t), 7.96 (1H, dt), 7.74 (1H, dt), 7.70 (1H, s), 7.65-7.62 (1H, m), 7.40-7.36 (1H, m), 7.29 (NH2, b s), 4.88 (2H, d)
1.32		3-Amino-6-(oxazol-2-yl)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide	Rt 3.44mins; $[M+H]^+$ 399.1; Method 10minLC_v003.

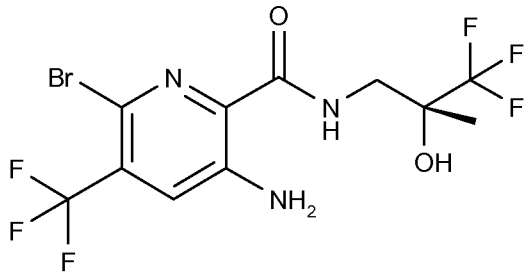
1.33		Single enantiomer of 3-Amino-6-bromo-N-(3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide (Separated by SFC, second eluted peak)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.24 (1H, t), 7.72 (1H, s), 7.29 (2H, s), 3.65 (2H, m), 3.37 (3H, s), 1.35 (3H, s)
1.34		Single enantiomer of 3-amino-N-(2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluoromethyl)butyl)-6-methoxy-5-(trifluoromethyl)picolinamide (Separated by SFC, first eluted peak)	Rt 4.48mins; $[M+H]^+$ 390.3; Method 10minLC_v003. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.21 (1H, m), 7.69 (1H, s), 6.59 (2H, s), 6.26 (1H, s), 3.91 (3H, s), 3.68 (2H, m), 2.02 (1H, m), 1.02 (6H, m)
1.35		3-Amino-6-cyclopropyl-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide	Rt 1.23mins; $[M+H]^+$ 372.2; Method 2minLC_v003. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.29 (1H, m), 7.56 (1H, s), 6.9 (2H, br s), 6.3 (1H, s), 3.62 (1H, m), 3.48 (1H, m), 2.1 (1H, m), 1.24 (3H, s), 0.9 – 1.1 (4H, m)
1.36		3-Amino-6-methoxy-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(trifluoromethyl)propyl)-5-(trifluoro methyl) picolinamide	Rt 4.27mins; $[M+H]^+$ 416.3; Method 10minLC_v003. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (1H, t), 8.32 (1H, br s), 7.69 (1H, s), 6.70 (2H, br s), 3.99 (2H, d), 3.93 (3H, s),

1.37		Single enantiomer of 5-amino-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(trifluoromethyl)-2,4'-bipyridine-6-carboxamide (Separated by SFC, first eluted peak)	Rt 0.86mins; $[M+H]^+$ 409.1; Method 2minLC_v003. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (2H, d), 8.45 (1H, t), 7.75 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.33 (2H, s), 6.22 (1H, s), 3.69 (1H, dd), 3.43 (1H, dd), 1.21 (3H, s).
1.38		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3-methyl-2-oxo-butyl)-amide	Rt 1.18mins; $[M+H]^+$ 368; Method 2minLC_v003. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.64 (1H, t), 7.71 (1H, s), 7.29 (2H, broad s), 4.2 (2H, d), 2.7 - 2.8 (1H, m), 1.08 (6H, d, 2 x CH3).
1.39		3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [2-(4-fluoro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amide	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.0 (1H, t, NH), 8.1 (4H, m, NH2, Ar-H), 7.4 (2H, t, Ar-H), 4.8 (2H, 5, CH2)

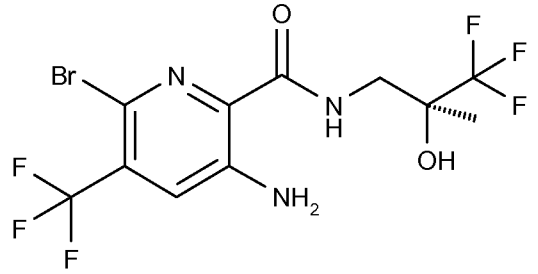
Example 2 and 3

These compounds namely,

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide. (Ex. 2)



and 3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide. (Ex.3)



are prepared by chiral separation of 3-amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide. (Example 1) using Supercritical Fluid Chromatography under the following conditions:

Mobile Phase : 12% isopropanol + 0.1% DEA / 88% CO_2

Column: Chiralpak OJ-H, 250 x 10 mm id, 5 µm

Detection: UV @ 220nm

Flow rate: 10 ml/min

Sample concentration: 347mg in 5 ml EtOH.

Injection volume: 50µl

Example 2: First eluted peak: 3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide.

LC-MS: Rt = 4.97min [M+H]+ 410.1/412.2 (Method 10minLC_v002).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.30 (NH, t), 7.72 (1H, s), 7.29 (NH2, b s), 6.28 (OH, s), 3.68 (1H, dd), 3.47 (1H, dd), 1.24 (3H, s)

^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d6) d -62.70 (CF3, s), -80.47 (CF3, s)

Optical rotation [α]$^{21}_D$ at 589 nm +14.4°(c= 0.522, MeOH).

Example 3: Second eluted peak: 3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide.

LC-MS Rt = 4.94 min [M+H]+ 412.1 (Method 10minLC_v002).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.30 (NH, t), 7.72 (1H, s), 7.29 (NH2, b s), 6.28 (OH, s), 3.68 (1H, dd), 3.47 (1H, dd), 1.24 (3H, s)

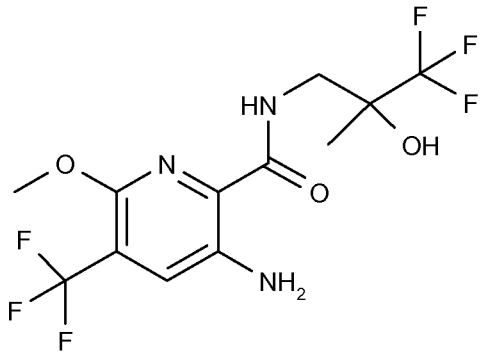
^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d6) d -62.70 (CF3, s), -80.48 (CF3, s).

The stereochemistry of this compound was confirmed by X-ray crystallography.

Example 4, 5 and 6

This compound namely,

3-Amino-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide. (Ex. 4),



was prepared according to the following procedure:

A solution comprising 3-amino-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (Intermediate D)(4 g, 16.94 mmol) and 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-ol hydrochloride (Intermediate R) (3.04 g, 16.94 mmol) in NMP (188 ml) was treated with HATU (7.73 g, 20.33 mmol) followed by dropwise addition (2 ml portions) of DIPEA (8.88 ml, 50.8 mmol) over 1 hour. After stirring for a further hour, the reaction mixture was poured into water (450 ml) and EtOAc (450 ml). The aqueous phase was acidified with 5M HCl (50 ml) and the layers were separated. The organic portion was washed with 2M NaOH (200 ml), water (4 x 200 ml), brine (2 x 100 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to afford a brown solid. Purification of the solid by chromatography on silica (220 g pre-packed silica cartridge) eluting with 0 - 50 % EtOAc in iso-hexane afforded the racemate, 3-amino-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide (Ex. 4)as a yellow solid; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.3 (1H, t), 7.7 (1H, s), 6.7 (2H, s), 6.2 (1H, s), 3.9 (3H, s),3.7 (1H, m), 3.5 (1H, m), 1.2 (3H, s).

LC-MS: Rt 1.24 min; MS m/z 362.4 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Chiral separation of the racemate by Supercritical Fluid Chromatography was carried out using the following conditions to afford the compounds listed hereinafter:

Mobile Phase: 12% 2-propanol + 0.1% DEA / 50% CO_2

Column: Chiralcel OD-H, 250 x 10 mm id, 5 µm (2 columns linked in series)

Detection: UV @ 220nm

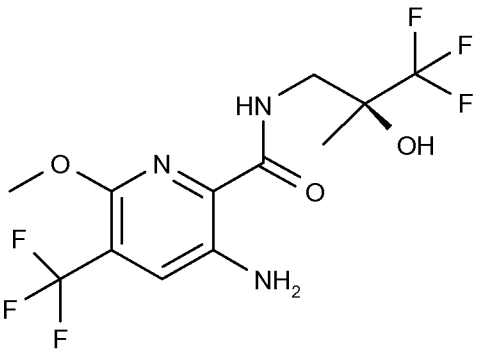
Flow rate: 10 ml/min

Sample concentration: 3.5 g in 30 ml EtOH

Injection volume: 100µl

Examples 5 and 6 are entantiomers.

Example 5: First eluted peak Rt = 7.30 minutes. 3-Amino-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide:



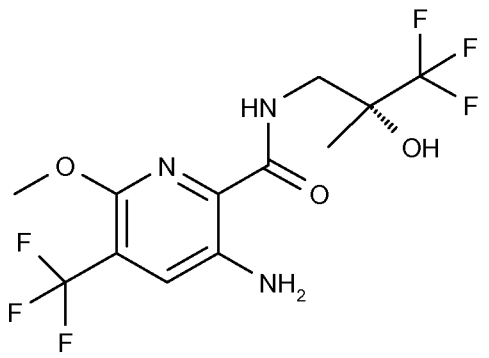
1H NMR (400MHz, DMSO - d6) δ 8.3 (1H, t), 7.6 (1H, s), 6.6 (2H, broad), 6.2 (1H, s), 3.9 (3H, s), 3.6 (1H, m), 3.5 (1H, m), 1.3 (3H, s);

LC-MS Rt = 1.15 mins, [M+H]+ 362.4 (Method 2minLC_v003).

Optical rotation $[\alpha]^{21}_{D}$ at 589 nm -20.83°(c= 0.513, MeOH).

The stereochemistry of this compound was confirmed by X-ray crystallography.

Example 6: Second eluted peak Rt = 8.29 minutes. 3-Amino-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide

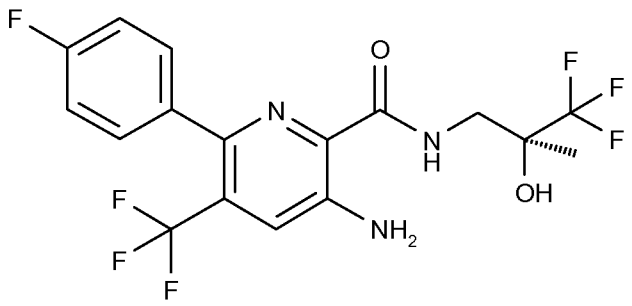


1H NMR (400MHz, DMSO - d6) δ 8.3 (1H, t), 7.6 (1H, s), 6.6 (2H, broad), 6.2 (1H, s), 3.9 (3H, s), 3.6 (1H, m), 3.5 (1H, m), 1.3 (3H, s);
LC-MS Rt = 1.15 mins [M+H]+ 362.4 (Method 2minLC_v003).

Alternatively, Example 5 may be prepared according to the following method:
To a solution of 3-amino-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (Intermediate D) (10 g, 42.3 mmol) and (S)-3-amino-1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-ol hydrochloride (Intermediate RA)(7.60 g, 42.3 mmol) in NMP (400 ml) was added HATU (19.3 g, 50.8 mmol) followed by dropwise addition of DIPEA (22.19 ml, 127 mmol) over ~1 hr. After stirring at room temperature for 30 min, the mixture was added to EtOAc (2 L), washed with 1M NaOH (2 x 1 L), water (1 L), brine (1 L), dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure to give the crude product as a dark brown oil. Purification by chromatography on silica eluting with a gradient of 1 to-25% of EtOAc in iso-hexane afforded a yellow oil. Recrystallisation of the oil from iso-hexane/DCM afforded 3-amino-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide as a crystalline solid;
^{1}H NMR (400MHz, DMSO - d6) δ 8.28 (1H, t), 7.66 (1H, s), 6.67 (2H, s), 6.27 (1H, s), 3.91 (3H, s), 3.65 (1H, m), 3.45 (1H, m), 1.24 (3H, s).
^{19}F NMR (376MHz, DMSO - d6) -62.58 ppm (s), -80.43 ppm (s)

Example 7

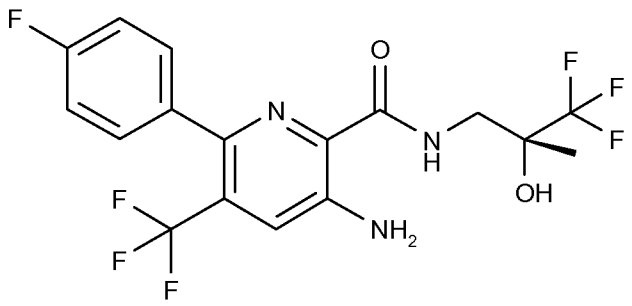
3-Amino-6-(4-fluoro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide.



A mixture comprising 3-amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide (Ex. 3)(100 mg, 0.244 mmol), 4-fluorophenylboronic acid (37.5 mg, 0.268 mmol) and 1,1'bis(diphenylphosphoshio) ferrocenepalladium dichloride (19.90 mg, 0.024 mmol) was suspended in THF (2 ml) and 1M Cs_2CO_3 (0.667 ml). The vial was flushed with N_2, sealed and heated at 160°C using microwave radiation for 15 minutes. The mixture was partitioned between EtOAc (50ml) and water (50ml). The organic portion was separated and washed with brine (30ml), dried ($MgSO_4$), filtered through Celite® (filter material) and concentrated *in vacuo*. The crude residue was dissolved in DMSO (2ml) and purified by mass directed LCMS using MeCN/Water/0.1% TFA eluent to afford clean product. The product fraction obtained as MeCN/Water/0.1% TFA solution was poured into EtOAc (50 ml) and washed with saturated $NaHCO_3$ (50 ml) to free base the product. The organic portion were combined, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a pale orange crystalline solid; 1H NMR (400MHz, DMSO - d6) δ 8.4 (1H, m), 7.7 (1H, s), 7.49 (2H, m), 7.29 (2H, t), 7.2 (2H, br s), 6.22 (1H, s), 3.68 (1H, m), 3.44 (1H, m), 1.22 (3H, s); LC-MS Rt 4.41 mins [M+H]+ 426 (Method 10minLC_v003).

Example 8

3-Amino-6-(4-fluoro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide.

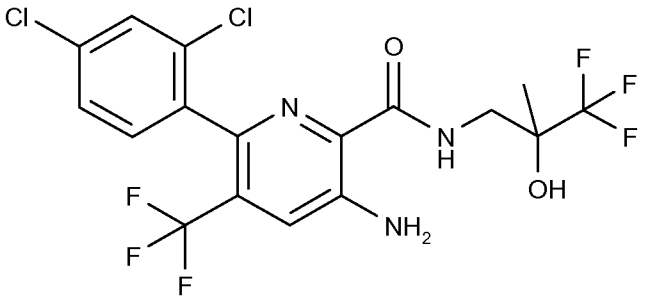


This compound was prepared from 3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide (Ex. 2) analogously to Example 8. 1H NMR (400MHz, DMSO - d6) δ 8.42 (1H, m), 7.7 (1H, s), 7.5 (2H, m), 7.3 (2H, t), 7.21 (2H, br s), 6.24 (1H, s), 3.68 (1H, m), 3.44 (1H, m), 1.22 (3H, s); LC-MS Rt = 4.39 mins [M+H]+ 426 (Method 10minLC_v003).

Example 9 and 10

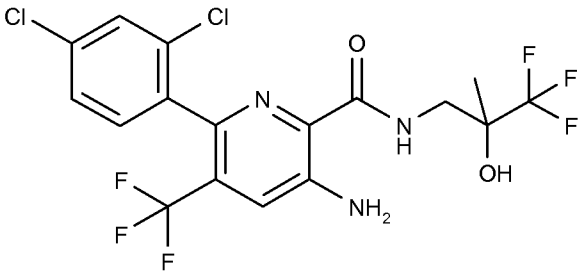
The enantiomers of 3-amino-6-(2,4-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide were prepared from 3-Amino-6-(2,4-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (Intermediate H) and 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-ol hydrochloride analogously to Example 1 and separated by chiral separation using Supercritical Fluid Chromatography:

Example 9: First eluted peak. Entantiomer 1 of 3-Amino-6-(2,4-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide:



1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 (t,1H), 7.83 (s,1H), 7.78 (s,1H), 7.60 (d,1H), 7.54 (d,1H), 7.39 (br s ,2H), 6.25 (br s,1H). 3.71 (dd,1H), 3.48 (dd,1H), 1.26 (s,3H); LC-MS Rt = 1.65 mins [M+H]+ 476 (Method 2minLC_v002).

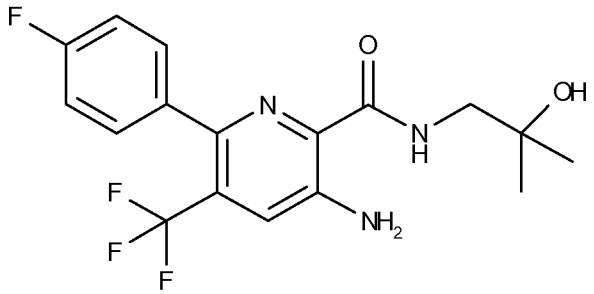
Example 10: Second Eluted peak. Enantiomer 2 of 3-Amino-6-(2,4-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide.



1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 (t,1H), 7.83 (s,1H), 7.78 (s,1H), 7.60 (d,1H), 7.54 (d,1H), 7.39 (br s ,2H), 6.25 (br s,1H). 3.71 (dd,1H), 3.48 (dd,1H), 1.26 (s,3H); LC-MS Rt 1.65 mins [M+H]+=476.1 (Method 2minLC_v002).

Example 11

3-Amino-6-(4-fluoro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide

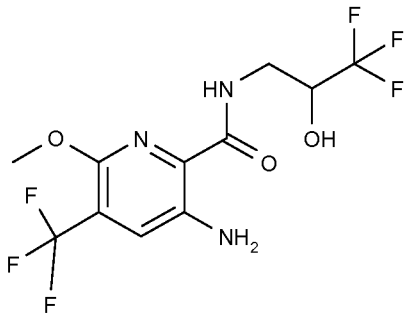


To a stirred suspension of 3-amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide (Ex. 1.10) (180mg, 0.505mmol) and 4-fluorophenylboronic acid (106mg, 0.758mmol) in a 2:1 mixture of toluene:EtOH (12ml) under nitrogen was added 2M Na_2CO_3(aq) (1.011 ml, 2.022 mmol) followed by $Pd(dppf)Cl_2 .CH_2Cl_2$ adduct (41mg, 0.051mmol). The reaction mixture was heated using microwave radiation at 140°C for 1 hour and then allowed to cool to RT. The mixture was diluted with EtOAc (100ml) and washed with water (100ml). The organic phase was separated, filtered through Celite® (filter material) dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to yield a brown oil/solid. Purification by chromatography on silica eluting with

MeOH/DCM yielded a yellow oil/solid. This was passed through a 500mg Isolute® Si-TMT cartridge (2,4,6-trimercaptotriazine silica, pre-wetted with DCM) eluting with 30% MeOH/DCM (50 ml) to afford a yellow oil/solid. The crude product was dried *in vacuo* and slurried in ~0.5ml DCM. The resulting suspension was removed by filtration and the filtrate was evaporated to yield the title compound as a light yellow/brown foam-like solid; LC-MS Rt = 5.30 mins [M+H]+ 372 (Method 10minLC_v002).
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6), δ 8.29 (1H, t), 7.69 (1H, s), 7.49 (2H, t), 7.29 (2H, t), 7.22 (2H, s), 4.63 (1H, s), 3.24 (2H, d), 1.08 (6H, s).

Example 12

3-Amino-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-propyl)-amide



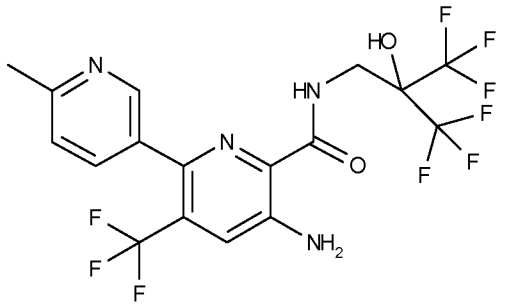
Step 1: 3-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-propyl)-amide
This compound was prepared from 3-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (Intermediate D2) and 3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-ol analogously to Example 1; LC-MS Rt = 1.50mins [M+H]+ 426 (Method 2minLC_v002).

Step 2: 3-Amino-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-propyl)-amide
3-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-propyl)-amide (350 mg, 0.823 mmol) was dissolved in EtOH (14 ml) and water (7 ml). Hyroxylamine hydrochloride (572 mg, 8.23 mmol) was added followed by TEA (167 mg, 1.646 mmol) and the mixture was heated at reflux overnight. After cooling the RT, the mixture was purified by reverse phase chromatography eluting with

MeOH; water (0.1% TFA) to afford the title compound as a pale yellow solid; LC-MS Rt= 4.20 min [M+H]+ 348.2 (Method 10minLC_v002)
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (NH, t), 7.66 (1H, s), 6.68 (NH2, b s), 6.51 (OH, d), 4.27-4.20 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.64-3.58 (1H, m), 3.44-3.37 (1H, m)
19F NMR (400 MHz, DMSO-d6) d -62.67 (CF3, s), -77.05 (CF3, s), Trace TFA.

Example 14

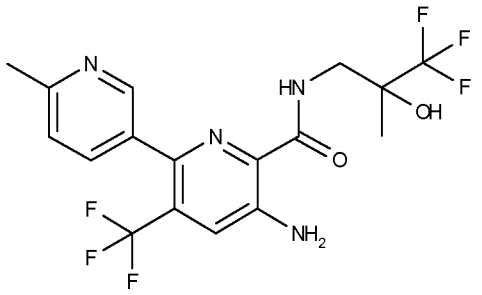
5-Amino-6'-methyl-3-trifluoromethyl-[2,3']bipyridinyl-6-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-trifluoromethyl-propyl)-amide



This compound was prepared from 3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-trifluoromethyl-propyl)-amide (Ex. 1.28) and 2-methylpyridine-5-boronic acid analogously to Example 8. LC-MS Rt 1.28 min; 477[M+H]+; (Method 2minLC_v002); ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (1H, s), 7.85 (1H, dd), 7.69 (1H, s), 7.40 (1H, d), 4.00 (2H, s), 2.62 (3H, s).

Example 15

5-Amino-6'-methyl-3-trifluoromethyl-[2,3']bipyridinyl-6-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide

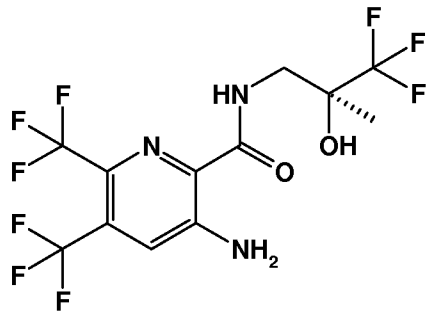


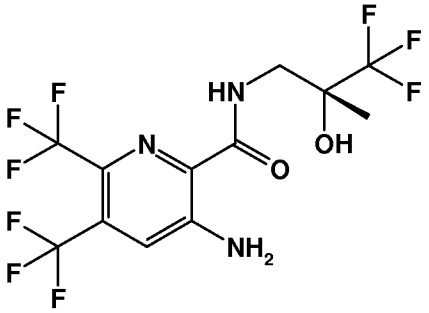
This compound was prepared by chiral separation of 5-amino-6'-methyl-3-trifluoromethyl-[2,3']bipyridinyl-6-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-

propyl)-amide (Example 1.29) using Supercritical Fluid Chromatography; LC-MS Rt 3.15 min [M+H]+ 423; (Method 10minLC_v002); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (1H, s), 8.49 (1H, t), 7.75 (1H, d), 7.71 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.25 (2H, s), 6.22 (1H, s), 3.69 (1H, dd), 3.42 (1H, dd), 2.54 (3H, s), 1.22 (3H, s). SFC Retention Time: 4.87 min.

Example 16 and 17

3-Amino-5,6-bis-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide and 3-Amino-5,6-bis-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide





Step 1: 3-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-5,6-bis-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide

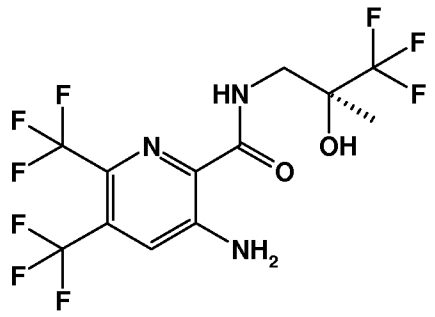
To a stirred solution of 3-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-5,6-bis-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (Intermediate M) (1.16 g, 3.29 mmol) in NMP (32 ml) was added 3-Amino-1,1,1-trifluoro-2-methyl-propan-2-ol hydrochloride (commercially available) (591 mg, 3.29 mmol) followed by HATU (1.25 g, 3.29 mmol) and NEt_3 (918 ul, 6.59 mmol) and the reaction mixture was left to stir at RT. After 1h a further 0.2 equiv. NEt_3 was added. After 15 min a further 0.4 equiv. NEt_3 and 0.2 equiv. amine were added. After 30 min a further 0.1 equiv HATU was added. After 30 min most of the starting material had been consumed. The reaction mixture was added to EtOAc (50 ml), washed with 0.1M NaOH and the aqueous layer was back extracted with EtOAc (2 x 50 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 150 ml), brine (100 ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to give the crude product as an orange oil.

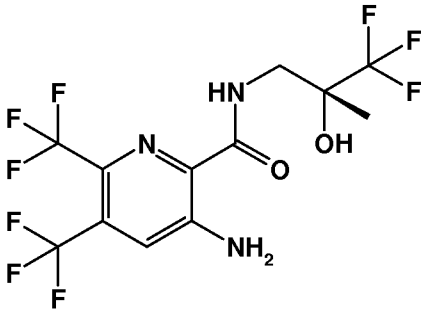
The crude material was purified by chromatography on silica eluting with 0-15% EtOAc in iso-hexane to afford the title product as a yellow solid; LC-MS Rt 1.32 min; MS m/z 478.2 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Step 2: 3-Amino-5,6-bis-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide

To a stirred solution of 3-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-5,6-bis-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide (985 mg, 2.064 mmol) in 2:1 EtOH/H_2O (7.5 ml) was added hydroxylamine hydrochloride (1.43 g, 20.64 mmol) followed by NEt_3 (575 ml, 4.13 mmol). The reaction mixture was heated to reflux (~98 °C) for 11.5 hours and then allowed to cool to RT. The solvent was removed *in vacuo* and the resulting residue was partitioned between EtOAc (25 ml) and water (25 ml). The aqueous layer was separated and extracted with EtOAc (2 x 25 ml) and the combined organic extracts were washed with brine (50 ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by chromatography on silica eluting with 0-25% EtOAc in iso-hexane to afford the title product as a pale yellow solid; LC-MS: Rt 1.24 min; MS m/z 400.0 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Step 3: 3-Amino-5,6-bis-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide and 3-Amino-5,6-bis-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide



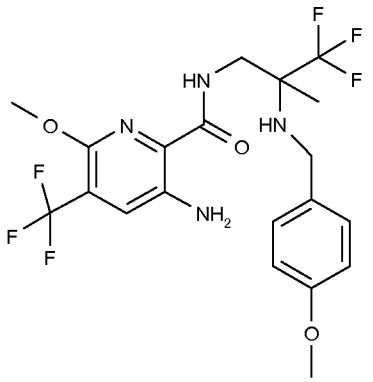


These compounds were prepared by chiral separation of 3-amino-5,6-bis-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide; Enantiomer 1: LC-MS Rt 1.23 min; MS m/z 400.0 [M+H]+; Method 2minLC_v003. SFC Retention Time 5.07 min.

Enantiomer 2: LC-MS Rt 1.23 min; MS m/z 400.0 [M+H]+; Method 2minLC_v003. SFC Retention Time 5.13 min.

Example 18

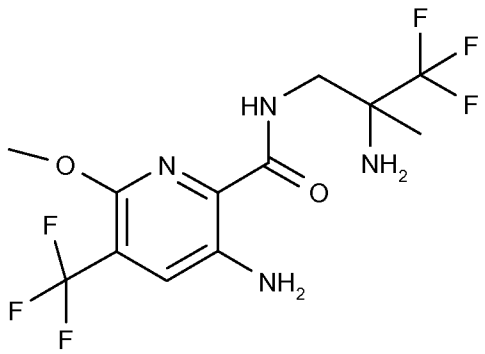
3-Amino-6-methoxy-N-(3,3,3-trifluoro-2-(4-methoxybenzylamino)-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide



The title compound was prepared analogously to Example 1 from 3-amino-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (Intermediate D) and 3,3,3-trifluoro-N2-(4-methoxybenzyl)-2-methylpropane-1,2-diamine (Intermediate N). DIPEA was used in this reaction. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.27 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.25 (2H, d), 6.83 (2H, d), 6.70 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.75 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.70 (1H, m), 3.47 (1H, m), 2.80 (1H, t), 1.24 (3H, s)

Example 19

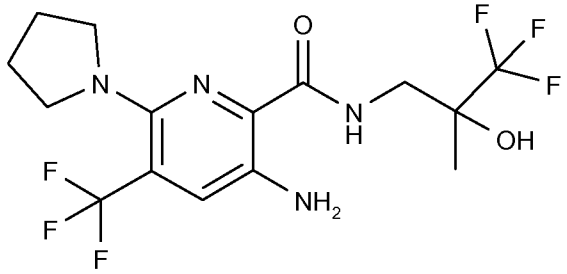
3-Amino-N-(2-amino-3,3,3-trifluoro-2-methylpropyl)-6-methoxy-5-(trifluoromethyl) picolinamide



A mixture comprising 3-amino-6-methoxy-N-(3,3,3-trifluoro-2-(4-methoxybenzylamino)-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide (Ex. 18) (0.9 g, 1.873 mmo)in TFA (50 ml) was heated to 50°C for 2h. After cooling to RT, the pH was adjusted to pH 12 using 2M NaOH. The product was extracted with DCM and the organic extract was washed with water, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The crude product was loaded onto a SCX-2 cartridge eluting with MeOH followed by 2M NH3 in MeOH. The methanolic ammonia fractions were concentrated *in vacuo* and dried under vacuum to afford the title compound. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.35 (1H, m), 7.67 (1H, s), 6.67 (2H, s), 3.93 (3H, s), 3.58 (1H, m), 3.40 (1H, m), 2.22 (2H, s), 1.14 (3H, s).
LC-MS Rt 0.94 min; MS m/z 361.2 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Example 20

3-Amino-6-(pyrrolidin-1-yl)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide



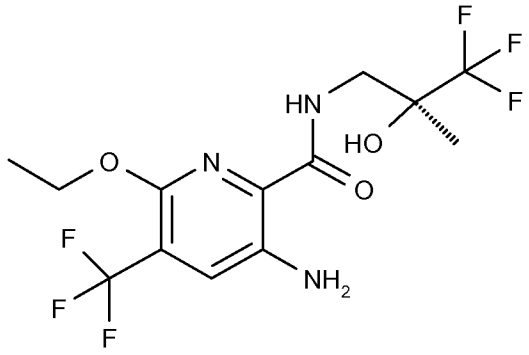
Step 1: 3-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide

The title compound was prepared from Intermediate DA analogously to Example 1; LC-MS Rt 1.42 min; MS m/z 479.3 [M+H]+; Method 2minLC_v003.
Step 2: 3-Amino-6-(pyrrolidin-1-yl)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide
This compound was prepared from 3-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide analogously to Intermediate D(final step). The resulting racemate was separated by SFC to afford the title compound; First eluted peak:

1H NMR (400MHz, DMSO - d6) δ 8.24 (1H, m), 7.6 (1H, s), 6.4 (2H, br s), 6.32 (1H, s), 3.64 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.35 (4H), 1.88 (4H, m), 1.25 (3H, s);
LC-MS Rt 3.87 min; MS m/z 401.3 [M+H]+; Method 10minLC_v003.

Example 21

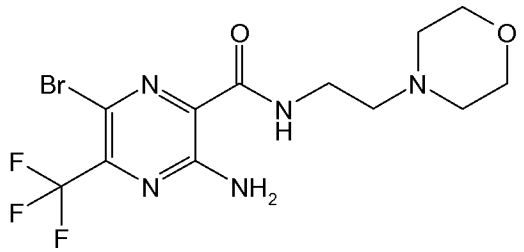
(S)-3-amino-6-ethoxy-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoro methyl)picolinamide



The title compound was prepared from Intermediate DB and Intermediate R analogously to Example 20; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.3 (1H, t), 7.7 (1H, s), 6.6 (2H, broad), 6.3 (1H, s), 4.4 (2H, q), 3.6 (1H, mult), 3.5 (1H, mult), 1.3 (3H, t), 1.2 (3H, s).
LC-MS Rt 1.20 min; MS m/z 376.2 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Example 22

3-Amino-6-bromo-N-(2-morpholinoethyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide

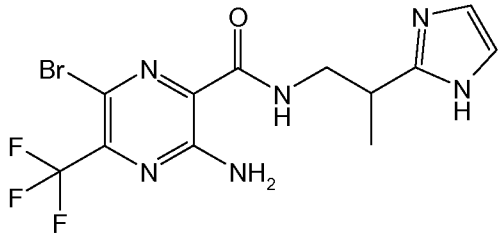


To a stirred solution of 3-amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (Intermediate C) (250 mg, 0.874 mmol) in NMP (8 ml) was added 4-(2-aminoethyl)morphonline (138 ul, 1.049 mmol) followed by DIPEA (763 ul, 4.37 mmol). To this solution was then added HATU (499 mg, 1.311 mmol) in portions and the reaction mixture was left to stir at RT for 1 hour. A further 1 equiv. of 4-(2-

aminoethyl)morphonline was added. After a further 1.5 hr, 0.5 equiv. HATU (166 mg,0.425 mmol) was added and the RM was left to stir for a further 30 min. The mixture was added to EtOAc (50 ml) and washed with 0.1M NaOH (50 ml). The aqueous layer was back extracted with EtOAc (50 ml). The combined organics were washed with water (50 ml), brine (50 ml), dried over magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure to give a brown oil (418 mg). The crude product was purified by chromatography (Biotage- silica 20 g/ 70 ml column, 3:1 EtOAc/iso-hexane). The resulting yellow residue was loaded onto an SCX-2 cartridge (10 g) that had been pre-wetted with MeOH. The cartridge was washed with MeOH (140 ml) and eluted with 3.5M ammonia in methanol solution (70 ml). The appropriate fractions were evaporated under reduced pressure to give a solid. This solid was dissolved in EtOAc and filtered under vacuum. The filtrate was evaporated under reduced pressure and then dried *in vacuo* to afford the title compound as a yellow solid;
LC-MS: Rt 2.61 min; MS m/z 398.2 [M+H]+; Method 10minLC_v002
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (1H, s), 8.10 (2H, s), 3.58 (4H. t), 3.40 (2H, q), 2.45 (2H, m), 2.40 (4H, s).

Example 23

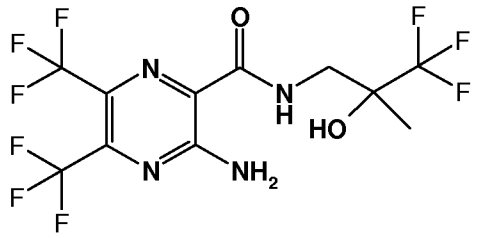
N-(2-(1H-imidazol-2-yl)propyl)-3-amino-6-bromo-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide



The title compound was prepared from 3-amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (Intermediate C) and 2-(1H-imidazol-2-yl)propan-1-amine (prepared according to the procedure of Steffens, Robert; Schunack, Walter. Histamine analogs, XXVI. Racemic histamine H1-agonists. Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany) (1984), 317(9), 771-6; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.8 (1H, s), 9.0 (1H, t), 8.1 (2H, s), 7.0 (1H, s), 6.8 (1H, s), 3.55 (2H, m), 3.15 (1H, m), 1.2 (3H, d). LC-MS [M+H]+ 393.0/395.1

Example 24a and 24b

Enantiomers of 3-amino-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5,6-bis(trifluoromethyl) pyrazine-2-carboxamide



The title compound was prepared from Intermediate BA and 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-ol analogously to Example 4. Chiral separation of the racemate by Supercritical Fluid Chromatography afforded the title compound;

Example 24a: First eluted peak: Enantiomer 1 of 3-amino-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5,6-bis(trifluoromethyl) pyrazine-2-carboxamide;

1H NMR (400MHz, DMSO - d6) δ 8.61 - 8.74 (1H, broad hump), 8.5 - 8.61 (1H, broad hump), 8.46 (1H, t), 6.3 (1H, s), 3.69 (1H, m), 3.5 (1H, m), 1.29 (3H, s)

LC-MS: Rt 4.23 min; MS m/z 401.2 [M+H]+; Method 10minLC_v003.

Example 24b: Second eluted peak: Enantiomer 2 of 3-amino-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5,6-bis(trifluoromethyl) pyrazine-2-carboxamide;

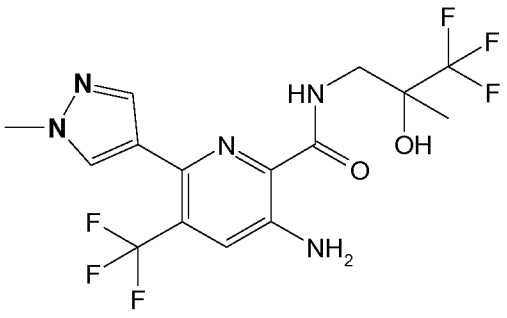
1H NMR (400MHz, DMSO - d6) δ 8.61 - 8.76 (1H, broad hump), 8.5 - 8.60 (1H, broad hump), 8.46 (1H, t), 6.3 (1H, s), 3.69 (1H, m), 3.5 (1H, m), 1.29 (3H, s)

LC-MS: Rt 4.24 min; MS m/z 401.2 [M+H]+; Method 10minLC_v003.

Optical rotation [α]$^{21}_{D}$ at 589 nm +22.0°(c= 0.517, MeOH).

Example 25

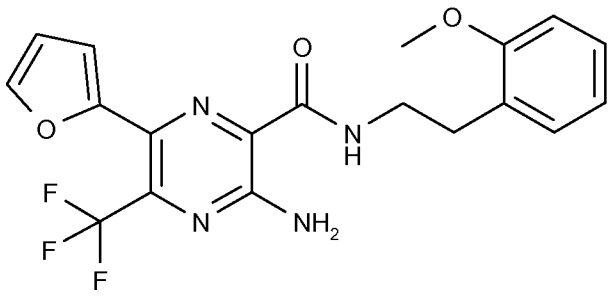
3-Amino-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide



Step 1: 3-Amino-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(trifluoromethyl)picolinic acid
3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Intermediate A4) (500 mg, 1.672 mmol), $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (205 mg, 0.251 mmol), 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (383 mg, 1.839 mmol) and Cs_2CO_3 (6.69 ml, 6.69 mmol) in THF (12 ml) under N_2, was heated using microwave radiation at 150ºC for 10 minutes. 2M NaOH (5 ml) was added and the mixture was stirred at RT overnight. The mixture was filtered through Celite® (filter material) and the organic solvent was removed. The resulting aqueous layer was washed with EtOAc and acidified to pH1. The product was extracted with DCM and concentrated *in vacuo* to afford the title compound;
Step 2; 3-Amino-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide
The title compound was prepared from 3-amino-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(trifluoro methyl)picolinic acid and 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-ol analogously to Example 4 1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.97 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.60 (1H, s), 3.97 (3H, s), 3.77 (1H, m), 3.56 (1H, m), 1.37 (3H, s)
LC-MS: Rt 3.22 min; MS m/z 412.3 [M+H]+; Method 10minLC_v003.

Example 26

3-Amino-6-furan-2-yl-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide

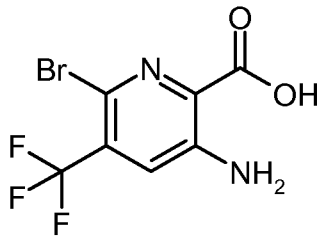


The title compound was prepared from 3-amino-6-furan-2-yl-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (Intermediate PA) and the appropriate amine; MS m/z 406.93[M+H]+

Preparation of Intermediates

Intermediate A

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid



Intermediate A1: 2-Bromo-3-nitro-5-trifluoromethyl-pyridine

3-Nitro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-ol (31.00 g, 149 mmol) was dissolved in acetonitrile (250 ml) to give a dark brown solution. Phosphorus(V) oxybromide (85 g, 298 mmol) was added and the mixture was heated at reflux for 4.5 hours and then stirred at RT overnight. The reaction mixture was quenched by pouring into vigorously stirring water (600 ml) containing sodium hydrogencarbonate (110g). The dark brown mixture was extracted with DCM (3 x 200 ml) and the organic phase was washed with water (200ml) and brine (100ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford the title product as a brown oil. ^{1}H-NMR: [400MHz, $CDCl_3$, δ_H 8.87 (1H, d, J = 1.4Hz, ArH), 8.39 (1H, d, J = 1.9Hz, ArH).

Intermediate A2: 3-Nitro-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carbonitrile

2-Bromo-3-nitro-5-trifluoromethyl-pyridine (10.00 g, 36.87 mmol) was dissolved in toluene (250 ml) with stirring to give a pale yellow solution. Tetrabutylammonium bromide (11.90 g, 36.9 mmol) was added followed by copper(I) cyanide (9.92 g, 111 mmol) and the mixture was heated at reflux for 10 h. After cooling to RT, the reaction mixture was partitioned between water (750 ml) and EtOAc (750ml). The organic fractions were combined, washed with water (2 x 250ml) and brine (100ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford the title product.^{1}H-NMR: [400MHz, DMSO-d_6 δ_H 9.55 (1H, m, ArH), 9.24 (1H, m, ArH)

Intermediate A3: 3-Amino-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

3-Nitro-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carbonitrile (6.5 g, 29.9 mmol) was dissolved in EtOAc (150 ml) to give a pale yellow solution and placed under an atmosphere of nitrogen. 10 % Palladium on activated carbon (3.19 g, 2.99 mmol) was added and the reaction mixture stirred under an atmosphere of hydrogen for 18 hours. The reaction mixture was filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was dissolved in HCl conc. (45 ml) and heated to reflux for 24 hours. The reaction mixture was allowed to cool

to RT and concentrated *in vacuo*. The solid was dissolved in MeOH (300 ml) and sulfuric acid (14.4 ml) was added. The resulting solution was heated at reflux for 48 hours. The reaction was allowed to cool to RT, then neutralised by addition of 10% $NaHCO_{3(aq)}$ (600 ml). The product was extracted into DCM (3 x 200 ml) and the combined organic phases were washed with water (200ml), brine (50 ml), ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The resulting solid was purified by chromatography on silica : Eluant gradient: isohexane (500 ml), 10% EtOAc in isohexane (1000 ml), 20% EtOAc in isohexane (1500 ml) to afford the titled compound as a pale yellow solid ^{1}H-NMR: [400MHz, DMSO-d_6, δ_H 8.13 (1H, d, J = 1.7Hz, ArH), 7.60 (1H, d, J = 1.3Hz, ArH), 7.01 (2H, br, NH_2), 3.85 (3H, s, $ArOCH_3$), m/z 221.1 $[M+H]^+$

Intermediate A4: 3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

3-Amino-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (9.49 g, 43.16 mmol) was suspended in water (300 ml). Sulfuric acid (4.60 ml, 86 mmol) was added followed by dropwise addition over 30 minutes of a solution of bromine (2.222 ml, 43.1 mmol) in acetic acid (29.6 ml, 517 mmol). The reaction mixture was stirred at RT for 18 hours. A further 100ml of water was added, followed by a further 0.25 equivalents of the bromine/AcOH mixture (550 µL bromine in 7.4ml AcOH) and the reaction mixture stirred at RT for an additional 90 minutes. The reaction mixture was diluted with 500ml water and neutralised by addition of solid $NaHCO_3$ (~85 g). The suspension was extracted with DCM (3 x 300 ml) and the combined organic phases washed with sat.$NaHCO_{3(aq)}$ (250 ml), water (250 ml) and brine (100 ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The crude material was recrystallised from boiling MeOH (~300 ml) to give the title product as a pale orange solid m/z 301.0 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR: [400MHz, DMSO-d_6 δ_H 7.77 (1H, s, ArH), 7.17 (2H, s, NH_2), 3.86 (3H, s, $ArCO_2CH_3$).

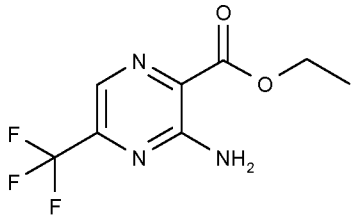
Intermediate A: 3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (1.40 g, 4.68 mmol) was suspended in MeOH (15 ml); Sodium hydroxide (2.0 M aqueous solution) (14.04 ml, 28.1 mmol) was added and the suspension was stirred at RT overnight. The mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting residue was dissolved in water (100 ml) and then acidifed by the addition of 5.0M HCl(aq). The product was extracted into ethyl acetate (2 x 75 ml) and the combined organic extracts were washed with water (50

ml), brine (25 ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford the title product as a yellow solid. ^{1}H-NMR: [400MHz, DMSO-d_6, δ_H 13.24 (1H, br s, CO_2H), 7.74 (1H, s, ArH), 7.17 92H, br s $ArNH_2$). m/z 285.1, 287.1 $[M+H]^+$

Intermediate B

3-Amino-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid ethyl ester



Intermediate B1: Carbamimidoyl-nitroso-acetic acid ethyl ester To a solution of 2M ammonia in Ethanol (152 ml, 0.304 mmol) at 0°C to 5°C, ethyl ethoxycarbonylacetimidate HCl (25 g, 0.127 mmol) was added over 30 minutes. The reaction was stirred vigorously at this temperature for 3 hours, after which a solution of sodium nitrite in water (9.63 g, 0.139 mmol) was added in a single portion. The pH of the mixture was adjusted to pH6 with the addition of 5N HCl. The reaction mixture was left to stir at RT overnight. The yellow precipitate formed was filtered under vacuum, washed with water and dried to give the title compound;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO – d6) δ 10.1 (2H, br s), 7.6 (2H, br s), 4.3 (2H, q), 1.3 (3H, t).

Intermediate B2: Amino-carbamimidoyl-acetic acid ethyl ester To a solution of carbamimidoyl-nitroso-acetic acid ethyl ester (5.5 g, 31.4 mmol) in ethanol/5M HCl (1:1 ratio, 250 ml) was added 10% Pd/C (1.3 g). The reaction mixture was hydrogenated ($H_{2(g)}$) at low pressure over 2 nights. The Pd/C was filtered through Celite®(filter material) and the filtrate reduced *in vacuo* to give the title compound as a white solid. This was taken through to the next step as crude.

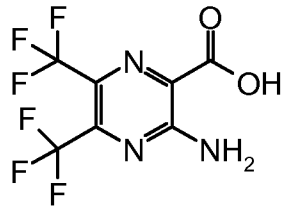
Intermediate B: 3-Amino-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid ethyl ester To a mixture of amino-carbamimidoyl-acetic acid ethyl ester (2 g, 9.22 mmol) and water (50 ml), a 20% aqueous solution of trifluoropyruvic aldehyde (2.32 g, 18.43 mmol) was added. To this mixture, sodium acetate (5.29 g, 64.52 mmol) was added (pH of the reaction mixture was pH5). The reaction mixture was left to stir at RT overnight. The resultant precipitate was filtered under vacuum purification by chromatography on silica

eluting with iso-hexane: EtOAc (gradient of 0 to 10 % EtOAc) afforded the title compound

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO – d6) δ 8.4 (1H, s), 7.8 (2H, br s), 4.4 (2H, q), 1.4 (3H, t).

Intermediate BA

3-Amino-5,6-bis(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxylic acid



Step 1: Ethyl 3-amino-5,6-bis(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxylate

The title compound was prepared from amino-carbamimidoyl-acetic acid ethyl ester (Intermediate B2) and 1,1,1,4,4,4-hexafluorobutane-2,3-dione analogously to Intermediate B; 10 LCMS Rt = 4.72 minutes, [M+H]+ 304.2/326.1 Method 10minLC_v002.

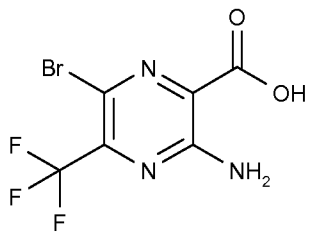
Step 2: 3-Amino-5,6-bis(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxylic acid

To a stirring solution of ethyl 3-amino-5,6-bis(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxylate (300 mg, 0.990 mmol) in EtOH (10 ml), 2M NaOH (0.495 ml, 0.990 mmol) was added dropwise over 1 minute. After stirring at RT for 30 minutes the reaction mixture was poured into water (30 ml) and the pH was adjusted to pH 4 by addition of 1M HCl. The mixture was extracted with EtOAc (2 x 50ml) and the combined organic extracts were washed with brine (30ml), dried over $MgSO_4$ (5g), filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as an off white crystalline solid;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO – d6) δ 8.6 – 9.2 (2H, broad hump), 7.8 – 8.3 (2H, broad hump), 4.4 (2H, q), 1.32 (3H, t).

Intermediate C

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid



Intermediate C1: 3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid ethyl ester

To a solution of 3-amino-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid ethyl ester (Intermediate B) (30 mg, 0.13 mmol) in acetic acid (5 ml), sodium carbonate (15 mg, 0.14 mmol) was added. To this mixture, half the contents of a solution of bromine (7 µL, 0.13 mmol) in acetic acid (5 ml) were added, followed by the addition of sodium carbonate ((15 mg, 0.14 mmol). The remaining solution of bromine in acetic acid was added and the reaction mixture was left to stir at RT for 2 hours. The mixture was diluted with water and the resulting yellow precipitate was filtered under vacuum to afford the title compound.

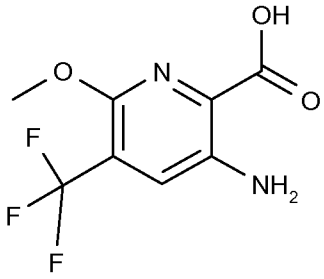
Intermediate C: 3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid

To a stirring solution of 3-amino-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid ethyl ester (10 g, 31.8 mmol) in ethanol (20 ml), 2M NaOH (20 ml, 31.8 mmol) was added.

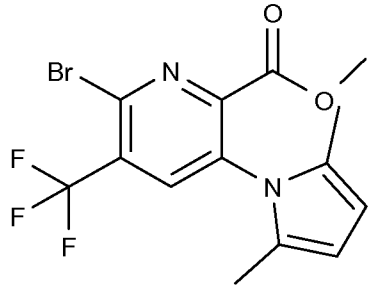
The resulting solution was stirred at RT for 5 minutes and poured into water (50 ml). The pH was adjusted to pH6 with the addition of 1M HCl. The resulting suspension was filtered under vacuum, washed with water (20ml) and dried to afford the title compound; MS m/z 287$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO – d6) δ 7.98 (2H, s).

Intermediate D

3-Amino-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid

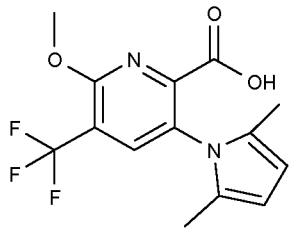


Intermediate D1: 6-Bromo-3-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester



3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Intermediate A4) (2 g, 6.69 mmol) was suspended in toluene (8 ml), and treated with p-toluenesulfonic acid (TsOH) (0.115 g, 0.669 mmol) and acetonylacetone (0.941 ml, 8.03 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 2 hours (using Dean-Stark apparatus) and allowed to cool to RT overnight. The resulting dark red/ black solution was concentrated *in vacuo* to remove toluene and the crude residue diluted with EtOAc(200 ml), washed with $NaHCO_3$ (50 ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to give a brown solid. Purification of the solid by chromatography on silica eluting with EtOAc/iso-hexane afforded the title compound; LC-MS Rt = 5.58 min [M+H]+ 377/379 (Method 10minLC_v002).
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (1H, s), 7.77 (2H, s), 5.83 (3H, s), 1.90 (6H, s);
19F NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ -62.26 (CF3, s).

Intermediate D2: 3-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid



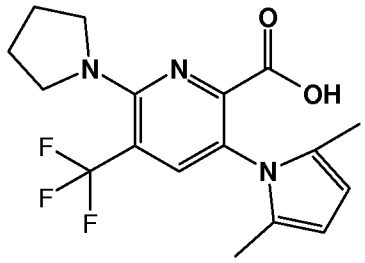
6-Bromo-3-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (2 g, 5.30 mmol) was dissolved in MeOH (40 ml) and treated with 2M NaOH (20 ml) to give a suspension which was stirred at RT for 1h to afford a clear solution. The solvent was removed *in vacuo* and the resulting residue was acidified to pH1 with 5M

HCl. The mixture was extracted with EtOAc (200 ml) and the organic extract was dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a dark brown solid which was used in the next step without further purification; LC-MS Rt=1.50 min [M+H]+ 315.2.1/316.2 (Method 2minLC_v002);1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ14.42-12.61 (COOH, b), 8.25 (1H, s), 5.84 (2H, s), 4.13 (3H, s), 1.97 (6H, s); 19F NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ -62.43 (CF3, s).

Intermediate D: 3-Amino-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid 3-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (2.1g , 6.68 mmol) was dissolved in EtOH (40 ml) and water (20 ml). To this mixture was added TEA (2.79 ml, 20.05 mmol) followed by hydroxylamine hydrochloride (4.64g, 66.8 mmol). The resulting mixture was heated at reflux for 5 hours. After cooling to RT, the mixture was diluted with EtOAc (100ml) and washed with aqueous HCl (1M, 100ml). The aqueous phase was back extracted with EtOAc (100ml) and the combined organic phases washed with brine (100ml) , dried (MgSO4) and concentrated in vacuo to afford the product as an orange solid. The material can be used crude or recrystallised from isohexane-EtOAc (10:1) LC-MS Rt =1.0 min [M+H]+ 237 (Method 2minLC_v003) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.5 (NH2, b), 7.70 (1H, s), 3.89 (3H, s).

Intermediate DA

3-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-5-(trifluoromethyl)picolinic acid



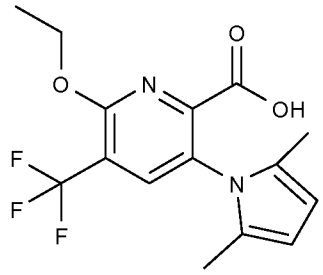
Step 1: 6-Bromo-3-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)picolinic acid 6-Bromo-3-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (1.9 g, 5.04 mmol) and 2M NaOH (2.52 ml, 5.04 mmol) in THF (10 ml) was stirred at RT for 1 hour. The reaction mixture was poured into water (50ml) and the pH was adjusted to pH 4 by addition of 1M HCl. The mixture was extracted with EtOAc (2 x 50ml) and the organic portion was washed with brine (30 ml), dried over $MgSO_4$ (5g),

filtered and concentrated to give the title compound as a crystalline orange solid;
LC_MS Rt=1.21 min [M+H]+ 363.1 (Method 2minLC_v003).

Step 2: 3-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-5-(trifluoromethyl)picolinic acid
To a stirring solution of 6-bromo-3-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-5-(trifluoromethyl) picolinic acid (300 mg, 0.826 mmol) in THF (1 ml), pyrrolidine (0.136 ml, 1.652 mmol) was added. The orange solution was stirred at RT overnight. The reaction mixture was partitioned between 0.5M HCl (30ml) and EtOAc (30ml) and shaken. The organic portion was separted and washed with brine (30ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to give a red oil. The crude product was purified on silica eluting with 0-40% EtOAc in iso-hexane to afford the title product;
1H NMR (400MHz, DMSO d6) δ 13.45 (1H, br s), 7.88 (1H, s), 5.74 (2H, s), 3.58 (5H, br s), 1.88 - 2.0 (11H, unresolved peaks).

Intermediate DB

3-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-6-ethoxy-5-(trifluoromethyl)picolinic acid

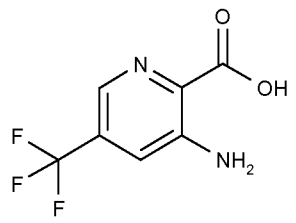


Step 1: Methyl 3-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-6-methoxy-5-(trifluoromethyl)picolinate
3-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (Intermediate D2)(500 mg, 1.591 mmol) in methanol (15.91 ml) was treated with H_2SO_4 (0.0424 ml, 0.795 mmol) and the soltuion was heated at reflux for overnight.
The solvent removed was removed *in vacuo* and the resulting brown oil was neutralised to pH 7 using saturated sodium bicarbonate. The mixture was extracted with EtOAc (20 ml) and the combined organic extracts were washed with water (20 ml), brine (20 ml), passed though a phase separator and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with iso-hexane: EtOAc (gradient of 0 to 10 % EtOAc) afforded the title compound as an off-white powder.
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.3 (1H, s), 5.8 (2H, s), 4.1 (3H, s), 3.6 (3H, s), 1.9 (6H, s).

Step 2: Methyl 3-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-6-hydroxy-5-(trifluoromethyl)picolinate
Methyl 3-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-6-methoxy-5-(trifluoromethyl)picolinate (100 mg, 0.305 mmol) in acetonitrile (3.05 ml) was treated with KI (202 mg, 1.218 mmol) and TMS-Chloride (0.156 ml, 1.221 mmol) and heated at reflux for 6 hours. The solvent removed was *in vacuo* and the crude product was dissolved in EtOAc (20 ml) and washed with water (2x 10 ml) and brine (10 ml), dried over a phase separator and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with iso-hexane: EtOAc (gradient of 0 to 30 % EtOAc) afforded the title compound as an yellow powder. LC-MS Rt = 1.11 mins [M+H]+ 315.4 (Method 2minLC_v003).
Step 3: Methyl 3-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-6-ethoxy-5-(trifluoromethyl)picolinate
Methyl 3-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-6-hydroxy-5-(trifluoromethyl)picolinate (62 mg, 0.168 mmol) in 1,4-dioxane (1.5 ml) (dry) was treated with EtOH (0.020 ml, 0.335 mmol) and triphenylphosphine (88 mg, 0.335 mmol) and the solution stirred. DEAD (0.053 ml, 0.335 mmol) was added dropwise and the reaction mixture stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was removed *in vacuo* and purification of the crude product by chromatography on silica eluting with iso-hexane: EtOAc (gradient of 0 to 10 % EtOAc) afforded the title compound;
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.3 (1H, s), 5.8 (2H, s), 4.5 (2H, q), 3.6 (3H, s), 1.9 (6H, s), 1.4 (3H, t).
Step 4: 3-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-6-ethoxy-5-(trifluoromethyl)picolinic acid
Methyl 3-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-6-ethoxy-5-(trifluoromethyl)picolinate (140 mg, 0.409 mmol) was dissolved in THF (2.045 ml). NaOH (0.613 ml, 1.226 mmol) was added and heated at reflux for 6 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the resulting mixture was diluted withEtOAc (25 ml) was acidified to pH 1 using HCl (5M). The organic portion washed with brine, dried using a phase separator and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a yellow oil.
LC-MS Rt = 1.26 mins [M+H]+ 329.2 Method 2minLC_v003.

Intermediate E

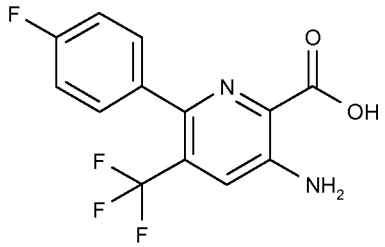
3-Amino-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid



To a stirring solution of 3-Amino-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Intermediate A3) (1 g, 4.54 mmol) in MeOH (20 ml) was added 2M NaOH (0.182 g, 4.54 mmol). The orange solution was stirred at RT for 1 minute and then into water (10 ml). The solution was acidified to pH1 with the addition of 1M HCl and the product was extracted with EtOAc (150ml). The organic portions were combined, washed with brine (50ml), dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as an orange solid; LC-MS Rt = 0.82 mins [M+H]+ 207.1 (Method 2minLC_v002); 1H NMR (400MHz, DMSO - d6) δ 13.9 (1H, broad hump), 8.11 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.08 (2H, broad hump) (trace of EtOAc present but correlates to proposed structure).

Intermediate G

3-Amino-6-(4-fluoro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid

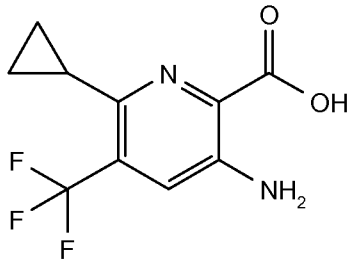


A mixture comprising 3-amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (Intermediate A) (1 g, 3.51 mmol), 4-fluorophenylboronic acid (0.736 g, 5.26 mmol) and 1,1'Bis(diphenylphosphoshio)ferrocene palladium dichloride (0.286 g, 0.351 mmol) and 1.0M Cs_2CO_3 (3.3ml) in THF (10 ml) was heated to reflux for 10 hours. After cooling to RT, the mixture was partitioned between DCM (100ml) and 1 M NaOH (2 x 100ml). The aqueous phase was acidified with 5M HCl and the resulting milky solution was extracted into DCM (2 x 100ml). The organic portion was separated, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford the product as a crude oil. The crude material was purified by flash chromatography on silica cartridge eluting with a gradient of DCM: MeOH from 0% to 10% MeOH to afford the title product as a pale yellow solid;

^{1}H NMR (DMSO-d6, 400MHz) δ 12.9 (1H, br s, COOH), 7.7 (1H, s, CH, Ar-H), 7.4 (2H, m, Ar-H), 7.25 (2H, m, Ar-H), 7.1 (2H, br s, NH2).

Intermediate GA

3-Amino-6-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)picolinic acid



Step 1: 3-Amino-6-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)picolinic acid

A microwave vial was charged with amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Intermediate A4) (0.5 g, 1.754 mmol), cyclopropylboronic acid (0.753 g, 8.77 mmol), and 1,1'Bis(diphenylphosphosphino) ferrocene palladium dichloride (0.143 g, 0.175 mmol). The mixture was taken up as a solution in THF (6 ml) and flushed with N_2, sealed and heated using microwave radiation at 150°C for 20 minutes. The reaction mixture was filtered through Celite® (filter material) and washed through with EtOAc (20ml). The filtrate was partitioned between EtOAc (30ml) and water (50ml). The phases were separated and the organic portion was washed with brine (30ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum.

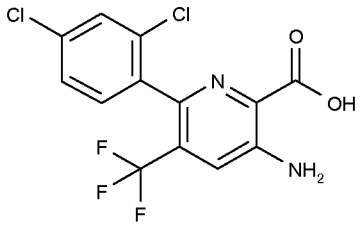
The crude material was taken up in EtOAc (20ml) and dry loaded onto silica (2 - 3g). Material then purified on the Combiflash Rf Teledyne ISCO System 100% Isohexane to 60% EtOAc:Isohexane to afford semi pure material which was used without further purification.

Step 2: 3-Amino-6-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)picolinic acid

To a stirring solution of 3-amino-6-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)picolinic acid (472 mg, 1.814 mmol) in THF (10 ml), 2M NaOH (10 ml, 20.00 mmol) was added. The orange solution was stirred at RT for 2 days. The reaction mixture waspoured into water (30 ml) and the pH adjusted to pH6 with the addition of 1M HCl. The product was extracted with EtOAc (50 ml) and the organic portion was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a red/orange oil. LC-MS Rt = 1.10 mins [M+H]+ 247.1 (Method 2minLC_v003);

Intermediate H

3-Amino-6-(2,4-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid



Intermediate H1: 3-Amino-6-(2,4-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Intermediate A4) (3 g, 10.03 mmol), 2,4-dichlorophenylboronic acid (2.297 g, 12.04 mmol), potassium phosphate (4.26 g, 20.06 mmol) and Fibrecat® 1034A (Johnson Matthey, polymer supported palladium complex) (500mg, 10.03 mmol) were suspended in toluene (50 ml) and water (15 ml). The reaction mixture was heated to 110°C under vigorous stirring for 3 hours. The mixture was allowed to cool to RT and EtOAc (100 ml) was added. The organic layer was separated and washed with brine (15 ml). MP-TMT (macroporous polystyrene-bound trimercaptotriazine ,3 g, Polymern labs) was added and stirred for 1 hour at RT. $MgSO_4$ was added and the suspension filtered off. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purification of the residue by reverse phase chromatography (130g C18 column) eluting with water/MeOH afforded the title compound as a white solid; LS-MS Rt = 1.55 mins [M+H]+ 365 (Method 2minLC_v002).

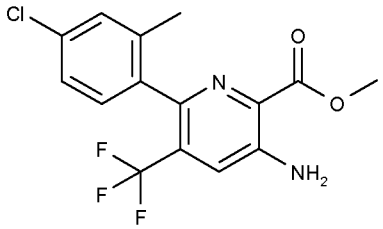
Intermediate H: 3-Amino-6-(2,4-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid

3-Amino-6-(2,4-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (0.9 g, 2.465 mmol) was suspended in MeOH (15 ml) and NaOH 2M (2.465 ml, 4.93 mmol) was added under stirring. 1,4-Dioxane (15.00 ml) was added and the solution was left standing at RT over night. The solvent was removed *in vacuo* and the resulting residue was dissolved in water (10 ml) and carefully acidified to pH4 with slow addition of 2M HCl (2 ml) whilst stirring. The mixture was extracted with EtOAc (20 ml) and the organic portion was washed with brine and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by reverse phase chromatography (130g C18 column) eluting with water/MeOH

to afford the title compound; LS-MS Rt = 1.57 mins [M+H]+351.0 (Method 2minLC_v002).

Intermediate I

3-Amino-6-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester



This compound was prepared from 3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Intermediate A4) and 4-chloro-2-methylphenylboronic acid analogously to Intermediate H; LC-MS Rt =1.53 mins, [M+H]+ 331 (Method 2minLC_v002).

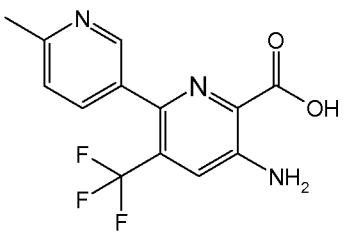
Intermediate J

2-Aminomethyl-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

To a stirred mixture of 35% ammonium solution (1 ml) and diethyl ether (1 ml) was added 3,3,3-trifluoro-2-(trifluoromethyl)-1,2-propenoxide (500 mg, 2.78 mmol) dropwise and the reaction mixture was left to stir at RT for 3 hours. The reaction mixture was separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (2 x 3 ml). The combined organic portions were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to give a white crystalline solid; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.20 (broad), 3.30 (broad), 3.15 (s), 3.02 (s), 2.50 (s, DMSO). 19F NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ -85 (CF3), -84.5 (CF3).

Intermediate K

5-Amino-6'-methyl-3-(trifluoromethyl)-2,3'-bipyridine-6-carboxylic acid



Intermediate K1: 5-Amino-6'-methyl-3-trifluoromethyl-[2,3']bipyridinyl-6-carboxylic acid methyl ester

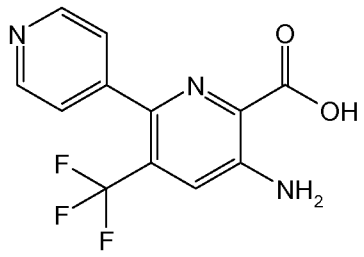
This compound was prepared from 3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Intermediate A4) and 2-methylpyridine-5-boronic acid analogously to 3-amino-6-(4-fluoro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (Intermediate G); LC-MS Rt 0.96 min [M+H]+ 312 (Method 2minLC_v002); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.41 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.69 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 7.10 (2H, s), 3.82 (3H, s), 2.52 (3H, s).

Intermediate K: 5-Amino-6'-methyl-3-(trifluoromethyl)-2,3'-bipyridine-6-carboxylic acid

This compound was prepared from : 5-Amino-6'-methyl-3-trifluoromethyl-[2,3']bipyridinyl-6-carboxylic acid methyl ester analogously to 3-amino-6-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Intermediate I); LC-MS Rt 0.90 min; [M+H]+ 298 (Method 2minLC_v002); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.90 (1H, broad), 8.45 (1H, s), 7.72 (2H), 7.32 (1H, d), 7.12 (2H, broad), 2.51 (3H).

Intermediate KA

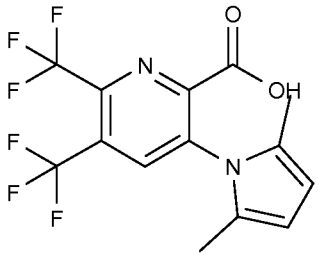
5-Amino-3-(trifluoromethyl)-2,4'-bipyridine-6-carboxylic acid



The title compound was prepared analogously to Intermediate K using the appropriate boronic acid in step 1; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.00 (1H, broad), 8.65 (2H, d), 7.65 (1H, s), 7.43 (2H, d), 7.18 (2H, broad).

Intermediate M

3-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-5,6-bis-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid



Intermediate M1: 3-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-5,6-bis-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

A stirred mixture of KF (2.12 g, 5.62 mmol) and CuI (0.490 g, 8.43 mmol) was heated in a sealed 10.0 - 20.0 ml microwave vial under vacuum until a slight greenish colour began to appear. The vial was then placed under nitrogen to cool. A solution 6-bromo-3-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Intermediate D) (2.64 ml, 16.86 mmol) in 1:1 dry DMF/dry NMP (14 ml) was then added, followed by TMS-CF_3 (2.64 ml, 16.86 mmol). A new septum was then used to seal the vial and the reaction mixture was heated using microwave radiation with stirring at 100 °C for 3 h and allowed to cool. The mixture was added to 5M NH3 solution (50 ml) and then extracted with diethyl ether (4 x 50 ml). The combined organic extracts were washed with 5M NH_3 solution (3 x 20 ml), 1M HCl (50 ml), sat. sodium bicarbonate solution (2 x 50 ml), brine (50 ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to give a brown oil. The crude material was purified by chromatography on silica eluting with Iso-hexane / EtOAc, 0-10 % to afford the title compound as an orange solid; LC-MS Rt 1.37 min; MS m/z 367.1 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

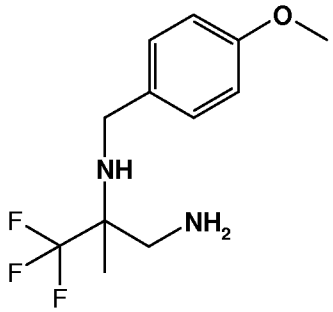
Intermediate M: 3-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-5,6-bis-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid

To a stirred solution 3-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-5,6-bis-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (1.28 g, 3.49 mmol) in methanol (25 ml) was added 1M NaOH (7 ml, 6.99 mmol) and the reaction mixture was left to stir at RT for 30 min. The solvent was removed *in vacuo* and water (20 ml) was added to the remaining residue. The pH was adjusted to pH 4/5 by the addition of 1M HCl. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 20 ml) and the combined organic extracts were washed with brine (30 ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* and dried in a vacuum oven (50 °C)

overnight to give the crude title product as an orange solid which was used without further purification; LC-MS: Rt 1.23 min; MS m/z 353.1 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Intermediate N

3,3,3-Trifluoro-N2-(4-methoxybenzyl)-2-methylpropane-1,2-diamine

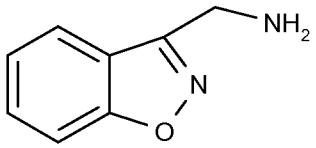


Step 1: 1-(4-methoxyphenyl)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-ylidene)methanamine
To a stirring solution of trifluoroacetone (7.75 g, 69.2 mmol) in diethyl ether (60 ml) at -40°C was added 4-methoxybenzyl amine (9.49 g, 69.2 mmol) and triethylamine (14 g, 138 mmol) in diethyl ether (40 ml). A cooled (0°C) mixture of $TiCl_4$ (6.56 g, 34.6 mmol) in hexane (40 ml) at was added dropwise over 10 minutes and the resulting mixture was allowed to warm up to ambient temperature over 20 mins and stirred at 50°C for 2.5h. The inorganic precipitate was removed by filtration and washed with diethyl ether. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford a yellow oil. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0% to 25% EtOAc in iso-hexane afforded the title product.
Step 2: 3,3,3-trifluoro-2-(4-methoxybenzylamino)-2-methyl propanenitrile
To a cooled (0°C) solution of 1-(4-methoxyphenyl)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-ylidene)methanamine (4.41 g, 19.07 mmol) in DCM (100 ml) was added cyanotrimethylsilane (2.84 g, 28.6 mmol) and magnesium bromide. The mixture was stirred at RT for 90 h and then diluted with sat. $NaHCO_3$ (200 ml). After stirring at RT for 1 h, the organic phase was separated, washed with a further portion of sat. $NaHCO_3$ (100 ml), dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford the title compound.
Step 3: 3,3,3-trifluoro-N2-(4-methoxybenzyl)-2-methylpropane-1,2-diamine
To a cooled (0°C) solution of 3,3,3-trifluoro-2-(4-methoxybenzylamino)-2-methyl propanenitrile (1.5 g, 5.81 mmol) in dry diether ether (50 ml) was added LiAlH4 (11.62 ml of a 2M solution in THF) and the resulting mixture was stirred at RT overnight. The

reaction mixture was hydrolyzed by successive addition of water 15% KOH, and water. The resulting precipitate was filtered on Celite® (filter material) and the organic portion was washed with water, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure to afford the title product; 1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.97 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.60 (1H, s), 3.97 (3H, s), 3.77 (1H, m), 3.56 (1H, m), 1.37 (3H, s)
LC-MS: Rt 3.22 min; MS m/z 412.3 [M+H]+; Method 10minLC_v003.

Intermediate O

Benzo[d]isoxazol-3-ylmethanamine



The title compound was prepared according to the procedure of Pigini, Maria; Giannella, Mario; Gualtieri, Fulvio; Melchiorre, Carlo; Bolle, Paola; Angelucci, Luciano. Analogs with a 1,2-benzisoxazole nucleus of biologically active indole derivatives. III. Tryptamine and gramine isosteres. European Journal of Medicinal Chemistry (1975), 10(1), 29-32 (Compound 11 page 31-32).

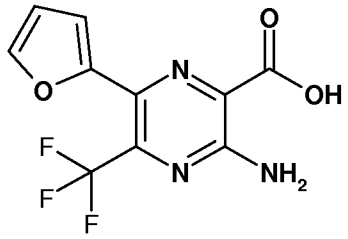
Intermediate P

Methyl 3-amino-6-(oxazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)picolinate

A solution of 3-amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (Intermediate A4) (500 mg, 1.672 mmol), 2-(tributylstannyl)oxazole (0.704 ml, 3.34 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (193 mg, 0.167 mmol) in dioxane (10 ml) was heated at reflux for 13 hours. After cooling to room temperature over 8 hours, the solvent was evaporated and the resulting residue triturated with hot methanol to remove a yellow solid impurity. The remaining crude material was used without further purification. LC-MS: Rt 0.95 min; MS m/z 288 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Intermediate PA

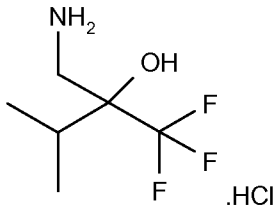
3-Amino-6-furan-2-yl-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid



Step 1: 3-Amino-6-furan-2-yl-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid
The title compound was prepared from 3-amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid ethyl ester (Intermediate C1) and tributyltin-2-furylstannane analogously to methyl 3-amino-6-(oxazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)picolinate (Intermediate P)
Step 2: 3-Amino-6-furan-2-yl-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid
The title compound was prepared from 3-amino-6-furan-2-yl-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid and 6M NaOH analogously to 3-amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (Intermediate C, final step).

Intermediate Q

2-Hydroxy-3-methyl-2-(trifluoromethyl)butan-1-aminium chloride



Step 1: 1,1,1-Trifluoro-3-methyl-2-(nitromethyl)butan-2-ol
A cooled (0 °C) solution of lithium hydroxide (0.048 g, 2.015 mmol) in water (20 ml) was stirred and treated with nitromethane (1.23 g, 20.15 mmol), 1,1,1-trifluoro-3-methylbutan-2-one (3.11 g, 22.17 mmol), cetyltrimethylammonium Chloride (0.871 g, 2.72 mmol) and $MgSO_4$ (0.485 g, 4.03 mmol). The white suspension was stirred at 0 °C for 1 hr, then at RT for 2 days. The resulting biphasic mixture was separated and the more dense lower layer was collected and dissolved in diethyl ether (30ml). The mixture was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to give a pale yellow oil. The oil was taken up in diethyl ether (10ml) and passed through a pre-packed SCX-2 cartridge eluting with 100% diethyl ether. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a colourless oil. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$):

δ 4.74 (1H, d), 4.59 (1H, d), 4.29 (1H, s), 2.29 (1H, m), 1.1 (6H, two sets of unresolved doublets)

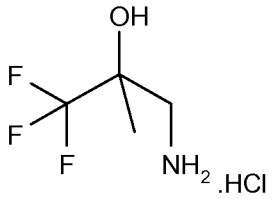
Step 2: 2-Hydroxy-3-methyl-2-(trifluoromethyl)butan-1-aminium chloride

To a solution of 1,1,1-trifluoro-3-methyl-2-(nitromethyl)butan-2-ol (753 mg, 3.74 mmol) in EtOH (10 ml) in a 25ml medium pressure glass hydrogenation vessel under N_2, 10% Pd on carbon (39.8 mg, 0.374 mmol) was added. The vessel was flushed with N_2, followed by H_2 (22.64 mg, 11.23 mmol) at 5 bar pressure and stirred at RT for 6 days. The mixture was filtered through Celite® and washed through with EtOH(30ml), followed by DCM (10ml). The filtrate was concentrated under vacuum to give a colourless oil. The crude product was taken up in methanol (20 ml) and treated with a 1.25M HCl in methanol solution. The resulting colourless solution was stirred at RT for 1 hour and concentrated under vacuum to afford the title compound;

1H NMR (400MHz, DMSO - d6) δ 8.04 (3H, broad peak), 6.74 (1H, s), 3.58 (broad peak), 3.6 (2H, m), 2.12 (1H, m), 0.99 (6H).

Intermediate R

3-Amino-1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-ol hydrochloride



Step 1: 1,1,1-trifluoro-2-methyl-3-nitropropan-2-ol

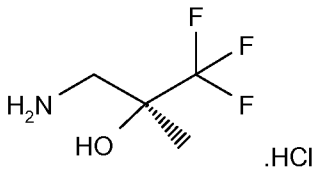
To LiOH (0.193 g, 8.06 mmol) in a 3-neck roundbottom flask was added water (25 ml), nitromethane (3.76 ml, 81 mmol) and trifluoroacetone (7.95 ml, 89 mmol). Cetyltrimethylammonium chloride (3.8 g, 10.88 mmol) and $MgSO_4$ (1.9 g, 16.12 mmol) were added and the resulting yellow solution stirred at 20-25 °C for 2 days. The reaction mixture was poured into diethyl ether (120 ml) and washed with water (3x 200 ml) and brine (1x 100 ml). The organic portion was dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a yellow liquid. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.7 (1H d), δ 4.5 (1H, d), δ 3.7 (1H, broad), δ 1.6 (3H, s). Step 2: 3-Amino-1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-ol hydrochloride

Pd/C was added (1 g) to a 200 ml glass vessel. Ethanol (50 ml, dry) was added cautiously under an atmosphere of CO_2. 1,1,1-Trifluoro-2-methyl-3-nitropropan-2-ol (10

g, 57.8 mmol) was dissolved in ethanol (50 ml, dry) and added to the glass vessel. The reaction mixture was put under a positive pressure of hydrogen (5 bar) at room temperature and hydrogenated for 2 days. The reaction mixture was filtered through Celite®(filter material) and washed with excess ethanol. The solvent was removed *in vacuo* to yield a colourless oil. The oil was dissolved in MeOH (50 ml) and treated dropwise with HCl (1M) in MeOH (30 ml). The solution was left to stir for 30 minutes and concentrated *in vacuo* azeotroping with MeCN to afford the title compound as a waxy white solid; 1H NMR (DMSO-d6, 400MHz) δ 8.3 (3H, broad s), 6.9 (1H, broad), 3.0 (2H, q), 1.4 (3H, s).

Intermediate RA

(S)-3-Amino-1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-ol hydrochloride



Step 1: Benzyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropylcarbamate

To a stirring suspension of amino-1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-ol hydrochloride (Intermediate R) (1.5 g, 8.35 mmol) in DCM (50 ml) was added TEA 93.54 g, 35.0 mmol) followed by benzyl 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl carbonate (1.983 g, 7.96 mmol). The mixture was stirred at RT for 6 hours and then diluted with water. The organic portion was separated using a phase separator and concentrated *in vacuo*. Purification by chromatography on silica eluting with 0-70% EtOAc in iso-hexane afforded the title product; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.34 (6H, m), 5.98 (1H, s), 5.05 (2H, s), 3.31 (1H, m), 3.18 (1H, m), 1.21 (3H. s)LC-MS: Rt 1.05 min; MS m/z 278.1 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Step 2: Separation of Enantiomers of benzyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl propylcarbamate

Benzyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropylcarbamate (1.7 g) was dissolved in 2-propanol (10 ml) and purified using the following chromatographic conditions:

Mobile Phase: 10% 2-propanol / 90% CO_2

Column: 2 x Chiralcel OJ-H, 250 x 10 mm id, 5 µm (columns coupled in series)

Detection: UV @ 220nm

Flow rate: 10 ml/min

Sample concentration: 1.7 g in 10 ml 2-propanol

Injection volume: 75µl

First eluted peak: Rt = 6.94 minutes (R)-benzyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl propylcarbamate

Second eluted peak: Rt = 8.04 minutes (S)-benzyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl propylcarbamate (Stereochemistry confirmed by analysis of final compound prepared by subsequent steps)

Step 3: (S)-3-Amino-1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-ol hydrochloride

A mixture comprising (S)-benzyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl propylcarbamate in EtOH(165 ml) was pumped through a H-Cube (hydrogenation reactor, 1-2 ml/min, 1 bar pressure, RT) for 8 hours using a 10% palladium on carbon catalyst cartridge. 1.25 M HCl in methanol (130 ml) was added to the mixture was stirred for 30mins. The solvent was removed *in vacuo* azeotroping with MeCN to afford the title product as a white powder; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.3 (3H, broad), 6.8 (1H, s), 3.0 (2H, s), 1.5 (3H, s).

Alternatively, racemic 3-Amino-1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-ol can be resolved into separate enantiomers by recrystallistion with either (S)-Mandelic acid or L-tartaric acid in isopropanol or ethanol.

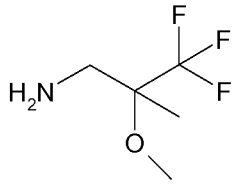
Intermediate S

2-Aminomethyl-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

3,3,3-Trifluoro-2-(trifluoromethyl)-1,2-propenoxide(1 g, 5.55 mmol) was added to a stirred solution of aqueous ammonia solution (0.88 g/ml, 3 ml) and diethyl ether (3 ml). The resulting colourless solution was stirred at room temperature for 3 hours. The biphasic mixture was separated and and the aqueous portion was further extracted with diethyl ether (2 x 5 ml). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* (no heating) to afford the title compound as a white crystalline solid which was used without further purification; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) signals unassigned δ 4.20 (broad), 3.15 (s).

Intermediate T

3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-2-methylpropan-1-amine



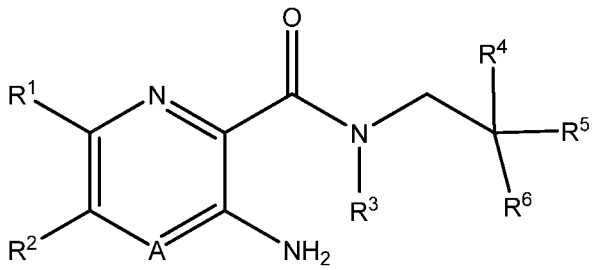
Step 1: 2-(3,3,3-Trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)isoindoline-1,3-dione
A mixture comprising 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl-ammonium (0.9g), phthalic anhydride (1.039 g) and DIPEA (2.188 ml) in chloroform (30 ml) was heated at 70°C for 5 hours. After cooling to RT, the mixture was washed with water and passed through a phase separator. The organic phase was reduced to dryness. The crude product was purified by chromatography on silica, eluting in a 0% to 30% iso-hexane :EtOAc removed to give the title product; 1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.92 (2H, m), 7.85 (2H, m), 3.95 (2H, m), 1.36 (3H, s).
Step 2: 2-(3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-2-methylpropyl)isoindoline-1,3-dione
To a stirring solution of 2-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)isoindoline-1,3-dione (250 mg, 0.915 mmol)) at 0°C in THF (8 ml), NaH (80 mg, 2 mmol) was added. After 30 minutes methyl iodide (1.299, 9.15 mmol) was added. The reaction mixture was left stirring in a ice-bath and allowed to warm to 25°C over 3.5 hours. The reaction was quenched with sat. NH_4Cl and the mixture extracted with DCM. The organic extract was separated using a phase seperator and purification by chromatography on silica, eluting in a 0% to 30% iso-hexane :EtOAc afforded the title product; 1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.91 (2H, m), 7.85 (2H, m), 3.97 (2H, m), 3.44 (3H, s), 1.42 (3H, s); LC-MS: Rt 1.17 min; MS m/z 288.10 [M+H]+; Method 2minLC_v003.
Step 3: 3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-2-methylpropan-1-amine
A mixture comprising 2-(3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-methylpropyl)isoindoline-1,3-dione (272 mg, 0.95 mmol) and hydrazine (0.033 ml, 1.045 mmol) was stirred at 75°C for 4 hours. After cooling to RT, the mixture was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the title product which was used without further purification (no characterisation data available).

From the foregoing it will be appreciated that, although specific embodiments of the invention have been described herein for purposes of illustration, various modifications

may be made without deviating from the spirit and scope of the invention. Accordingly, the invention is not limited except as by the appended claims.

Embodiments/Consistory Clauses

Embodiment 1: A compounds according to Formula I:



I

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

A is N or CR^{4a};

R^1 is H; C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_2-C_8 alkenyl; C_2-C_8 alkynyl; C_3-C_{10} cycloalkyl; C_5-C_{10} cycloalkenyl; -C_1-C_4 alkyl-C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; halogen; $SO_2NR^8R^9$; SO_2R^{10}; S-C_1-C_8alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; S-C_6-C_{14} aryl; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; CN; $NR^{11}R^{12}$; $CONR^{13}R^{14}$; $NR^{13}SO_2R^{15}$; $NR^{13}C(O)R^{15}$ and CO_2R^{15}, wherein the cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl and heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents;

R^2 is C_1-C_4 haloalkyl;

R^3, R^4 and R^{4a} are each independently H or C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^5 and R^6 are each independently H; C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_2-C_8 alkenyl; C_2-C_8 alkynyl; C_3-C_{10} cycloalkyl; C_5-C_{10} cycloalkenyl; -C_1-C_4 alkyl-C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; OH; CN; halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; or -(C_0-C_4 alkyl)-CO_2R^{15}, wherein the cycloalkyl, cycloalkenyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group groups are each optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^5 and R^6 are each independently a group of the formula:

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

R^5 and R^6 are each independently a group of the formula:

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

R^4 and R^5 together with the carbon atoms to which they are bound form a 3 to 8 membered carbocyclic ring system; or

R^5 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound form a 5 to 8 membered carbocyclic ring system or a 5 to 8 membered heterocyclic ring system containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the ring system is optionally substituted by one or more Z substituents;

R^4, R^5 and R^6 cannot all be the same;

m is 0, 1, 2 or 3;

R^8, R^{11}, R^{13} and R^{17} are each independently H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_3-C_{10} cycloalkyl or -(C_1-C_4 alkyl)-C_3-C_8 cycloalkyl;

R^9, R^{10}, R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{16} and R^{18} are each independently H; C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_2-C_8 alkenyl; C_2-C_8 alkynyl; C_3-C_{10} cycloalkyl; C_5-C_{10} cycloalkenyl; -C_1-C_4 alkyl-C_3-C_8 cycloalkyl; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl and heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^8 and R^9, R^{11} and R^{12}, R^{13} and R^{14}, and R^{17} and R^{18} together with the nitrogen atom to which they are attached may form a 4 to 14 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z substituents;

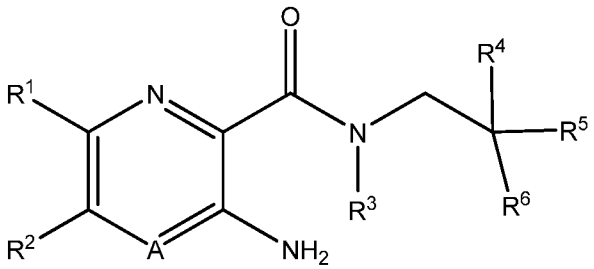
Z is independently OH, aryl, O-aryl, benzyl, O-benzyl, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halogen or a 3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S;

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_8 alkyl; C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6

alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; (C_0-C_4 alkyl)- 3- to 14-membered heterocyclic group, the heterocyclic group including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and C(O)C_1-C_6 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-O-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; and (C_0-C_4 alkyl)- O-3- to 14-membered heterocyclic group, the heterocyclic group including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C_1-C_6 alkyl or C(O)C_1-C_6 alkyl; wherein the alkyl groups are optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy, C(O)NH_2, C(O)NHC_1-C_6 alkyl or C(O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; or

R^{19} and R^{21} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 10-membered heterocyclic group, the heterocyclic group including one or more further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclic group being optionally substituted by one or more substituents selected from OH; halogen; aryl; 5- to 10-membered heterocyclic group including one or more heteroatoms selected from N, O and S; S(O)$_2$-aryl; S(O)$_2$-C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy; and C(O)OC_1-C_6 alkyl, wherein the aryl and heterocyclic substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy.

Embodiment 2: The compound of Formula I



I

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

A is N or CR^{4a};

R^1 is H; C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_2-C_8 alkenyl; C_2-C_8 alkynyl; C_3-C_{10} cycloalkyl; C_5-C_{10} cycloalkenyl; -C_1-C_4 alkyl-C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; halogen; $SO_2NR^8R^9$; SO_2R^{10}; S-C_1-C_8alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; S-C_6-C_{14}

aryl; CN; $NR^{11}R^{12}$; $C(O)NR^{13}R^{14}$; $NR^{13}SO_2R^{15}$; $NR^{13}C(O)R^{15}$, CO_2R^{15}, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; wherein the cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl and heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents;

R^2 is C_1-C_4 haloalkyl;

R^3 and R^{4a} are each independently H or C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^4 is H, or C_1-C_8 alkyl optional substituted with one or more halogen;

R^5 is -$(CH_2)_m$-$NR^{17}R^{18}$, -$(CH_2)_m$-OR'; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; -(C_0-C_4 alkyl)-CO_2R^{15}; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl or -3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; wherein the -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group are each optionally substituted by one or more Z substituents;

R^6 is C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_3-C_{10} cycloalkyl; -C_1-C_4 alkyl-C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; OH; CN; halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; wherein the cycloalkyl, cycloalkenyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group are each optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^6 is H, and R^5 is -$(CH_2)_m$-$NR^{17}R^{18}$, -$(CH_2)_m$-OR', C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; or -(C_0-C_4 alkyl)-CO_2R^{15}, wherein -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group groups are each optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^4 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound form a 3 to 8 membered carbocyclic ring system; or

R^4 and R^5 together form an oxo group (C=O) and R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered

heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl and heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^5 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound a 5 to 8 membered heterocyclic ring system containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the ring system is optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^4 and R^5 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound form a 5 to 8 membered heterocyclic ring system containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the ring system is optionally substituted by one or more Z substituents;

R' is H, or C_1-C_8 alkyl optional substituted with one or more halogen;

m is 0, 1, 2 or 3;

R^8, R^{11}, R^{13} and R^{17} are each independently H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_3-C_{10} cycloalkyl or -(C_1-C_4 alkyl)-C_3-C_8 cycloalkyl;

R^9, R^{10}, R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{16} and R^{18} are each independently H; C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_2-C_8 alkenyl; C_2-C_8 alkynyl; C_3-C_{10} cycloalkyl; C_5-C_{10} cycloalkenyl; -C_1-C_4 alkyl-C_3-C_8 cycloalkyl; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl and heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^8 and R^9, R^{11} and R^{12}, R^{13} and R^{14}, and R^{17} and R^{18} together with the nitrogen atom to which they are attached may form a 4 to 14 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z substituents;

Z is independently OH, aryl, O-aryl, benzyl, O-benzyl, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halogen or a 3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S;

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_8 alkyl; C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6

alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; (C_0-C_4 alkyl)- 3- to 14-membered heterocyclic group, the heterocyclic group including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and C(O)C_1-C_6 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-O-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; and (C_0-C_4 alkyl)- O-3- to 14-membered heterocyclic group, the heterocyclic group including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C_1-C_6 alkyl or C(O)C_1-C_6 alkyl; wherein the alkyl groups are optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy, C(O)NH_2, C(O)NHC_1-C_6 alkyl or C(O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; or

R^{19} and R^{21} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 10-membered heterocyclic group, the heterocyclic group including one or more further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclic group being optionally substituted by one or more substituents selected from OH; halogen; aryl; 5- to 10-membered heterocyclic group including one or more heteroatoms selected from N, O and S; S(O)$_2$-aryl; S(O)$_2$-C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy; and C(O)OC_1-C_6 alkyl, wherein the aryl and heterocyclic substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy.

Embodiment 3: The compound according to embodiment 1 or 2, wherein

R^1 is H; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; halogen; C_6-C_{14} aryl; -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; or -$NR^{11}R^{12}$, wherein the aryl and heterocyclic groups are each optionally substituted by one or more Z substituents.

Embodiment 4: The compound according to embodiment 1 to 3, wherein

R^1 is C_1-C_4 alkyl optional substituted by one or more halogen atoms.

Embodiment 5: The compound according to embodiment 1 to 4, wherein

R^1 is -CH_3 or CF_3.

Embodiment 6: The compound according to embodiment 1, 2 or 3, wherein

R^1 is C_1-C_4 alkoxy optional substituted by one or more halogen atoms.

Embodiment 7: The compound according to embodiment 1, 2, 3 or 6, wherein

R^1 is $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ or $-OCF_3$.

Embodiment 8: The compound according to embodiments 1, 2 or 3, wherein R^1 is aryl, wherein aryl is phenyl optionally substituted by one or more Z substituents,

Embodiment 9: The compound according to embodiment 1, 2, 3 or 8, wherein R^1 is 4-fluorophenyl, 4-chloro-2-methylphenyl, or 2,4-dichlorophenyl.

Embodiment 10: The compound according to embodiment 1, 2 or 3, wherein R^1 is pyridyl, oxazole, pyrrolidine or pyrazole and is optionally substituted by one or more Z substituents.

Embodiment 11: The compound according to embodiment 1, 2, 3 or 10, wherein R^1 is 1-methyl-4-pyridyl, oxzaoyl-2-yl, 1-methyl-1H-pyrazole-4-yl or pyrrolidin-1yl.

Embodiment 12: The compound according to embodiment 1 to 11, wherein R^1 is Br, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, 4-fluorophenyl, 4-chloro-2-methylphenyl, 2,4-dichlorophenyl, 1-methyl-4-pyridyl, 1-methyl-1H-pyrazole-4-yl, oxzaoyl-2-yl, or pyrrolidin-1yl.

Embodiment 13: The compound according to embodiment 1 to 12, wherein R^5 provides a heteroatom two carbons from the amide nitrogen, wherein the heteroatom is oxygen or nitrogen.

Embodiment 14: The compound according to embodiment 1 to 13, wherein

R^4 is H or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^5 is C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_m-OR'$,or OH;

R' is H, or C_1-C_4 alkyl optional substituted with one or more halogen;

m is 0, 1 or 2;

R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; OH; CN; halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6 aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-5 to 6 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl and heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^4 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound form a 3 to 8 membered carbocyclic ring system; or

R^5 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound a 5 to 8 membered heterocyclic ring system containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the ring system is optionally substituted by one or more Z substituents;

R^{17} and R^{18} are each independently H; or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms.

Embodiment 15: The compound according to any proceeding embodiment, wherein

R^3 is H;

R^4 is H or Me;

R^{4a} is H;

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

m is 0, or 1;

R' is H;

R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; or

R^5 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound form a 5 to 6 membered heterocyclic ring system containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the ring system is optionally substituted by one or more Z substituents; and

R^{17} and R^{18} are each independently H; or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms.

Embodiment 16: The compound according to any proceeding embodiment, wherein

R^3 is H;

R^4 is H or Me;

R^{4a} is H;

R^5 is $-NR^{17}R^{18}$; or OH;

R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; or

R^5 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound form a 5 to 6 membered heterocyclic ring system containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the ring system is optionally substituted by one or more Z substituents; and

R^{17} and R^{18} are each independently H; or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms.

Embodiment 17: The compound according to any proceeding claim, wherein

R^3 is H;

R^4 is H or Me;

R^{4a} is H;

R^5 is $-NR^{17}R^{18}$; or OH;

R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; and

R^{17} and R^{18} are each independently H; or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms.

Embodiment 18: The compound according to embodiment 1 to 13, wherein

R^3 is H;

R^{4a} is H;

R^4 and R^5 form an oxo group;

R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; phenyl; or 5 to 6 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the phenyl and heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents.

Embodiment 19: The compound according to embodiment 1 to 13 or 18, wherein

R^3 is H;

R^{4a} is H;

R^4 and R^5 form an oxo group;

R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; or phenyl, wherein the phenyl is optionally substituted by one or more Z substituents;

Z is independently OH, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, OR^{19}, CN, or halogen;

R^{19} is H; C_1-C_4 alkyl; C_3-C_6 cycloalkyl; or C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, wherein all alkyl are optionally substituted with halogens.

Embodiment 20: The compound according to embodiment 1 to 13 or 18 to 19, wherein

R^3 is H;

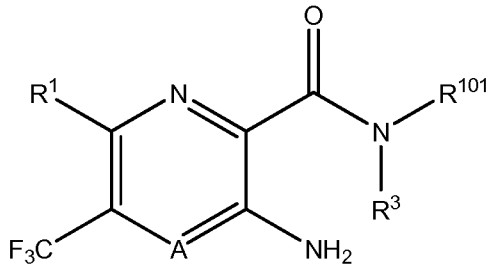
R^{4a} is H;

R^4 and R^5 form an oxo group;

R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; or phenyl, wherein the phenyl is optionally substituted by one or more Z substituents;

Z is independently, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy or halogen.

Embodiment 21. The compound according to embodiment 1 to 13, wherein the compound is represented by formula II,

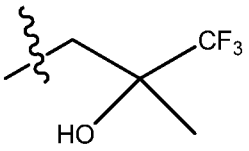
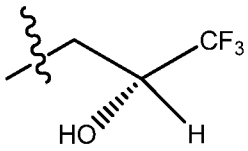
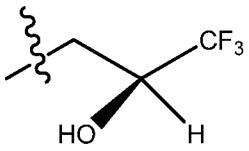
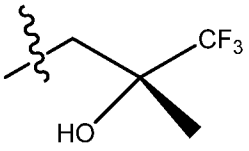
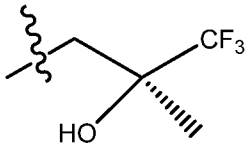
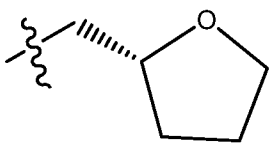
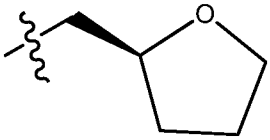
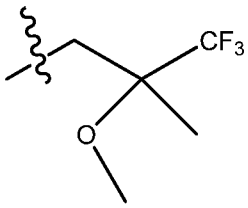
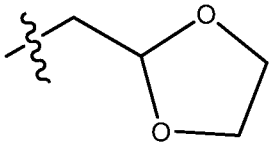
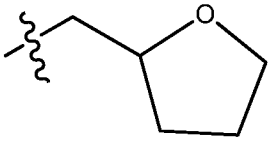
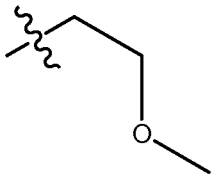
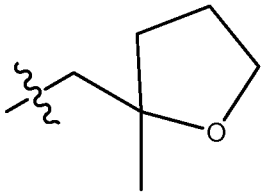
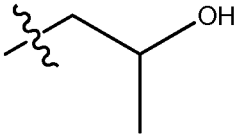
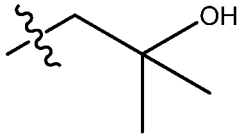
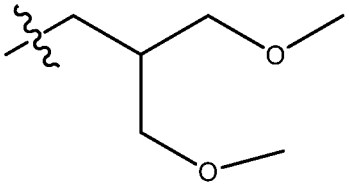
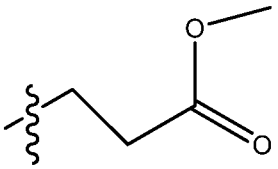
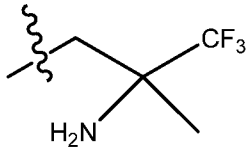
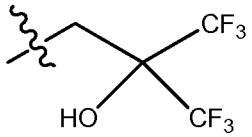


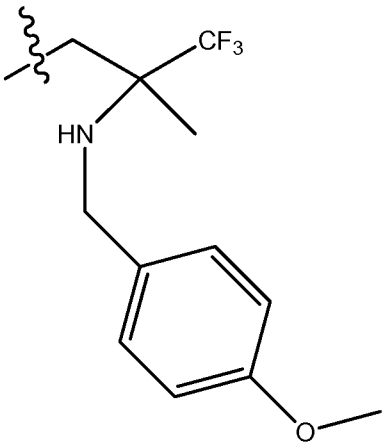
II

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

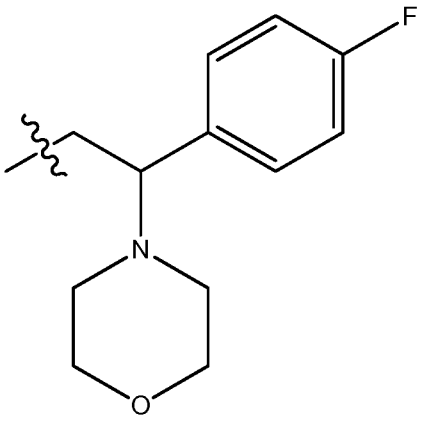
wherein,

R^{101} is selected from the following:

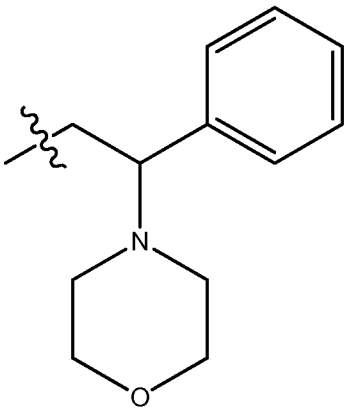

CF3
HO
,

CF3
HO
H
,

CF3
HO
H
,

CF3
HO
,

CF3
HO
,

O
,

O
,

CF3
O
,

O
O
,

O
,

O
,

O
,

OH
,

OH
,

O
O
,

O
O
,

CF3
H2N
,

CF3
HO
CF3
,


CF3
HN
O

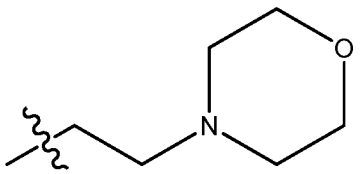
,


F
N
O

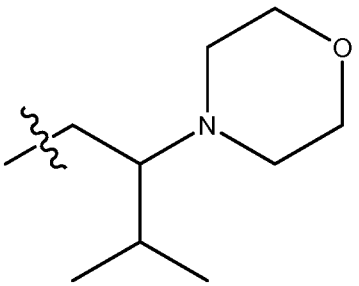
,


N
O

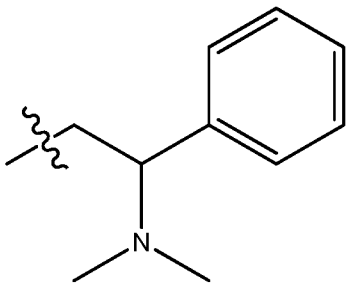
,


O
N

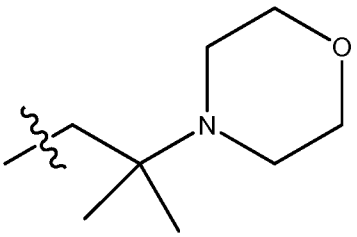
,


O
N

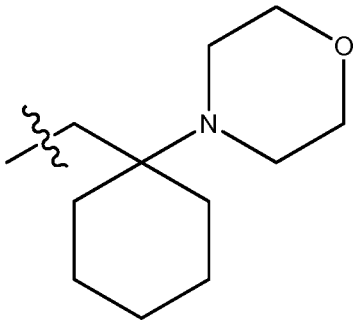
,


N

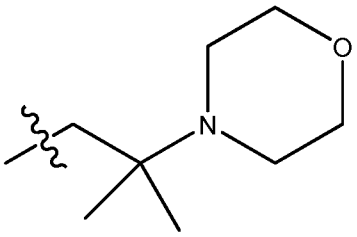
,


O
N

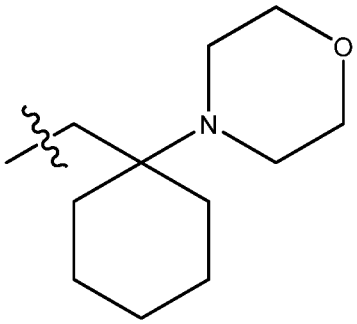
,


O
N

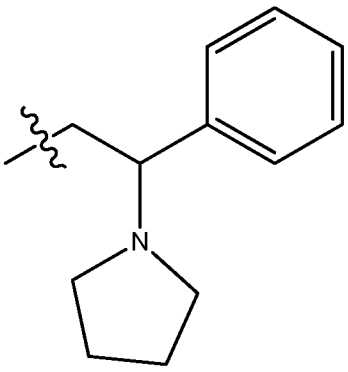
,


O
N

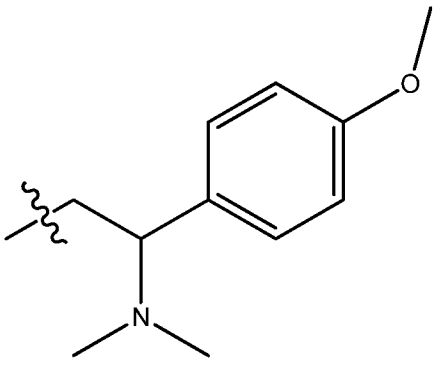
,


O
N

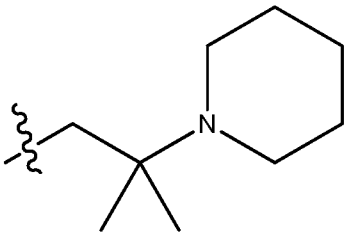
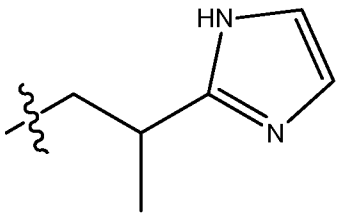
,

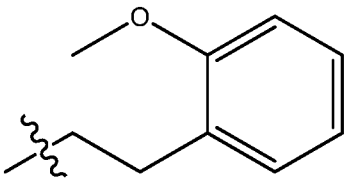
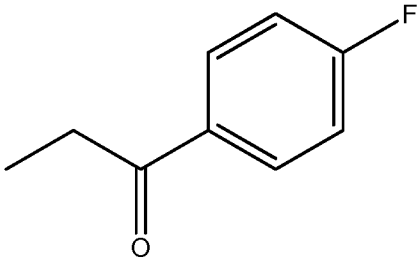

N

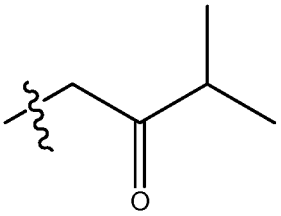
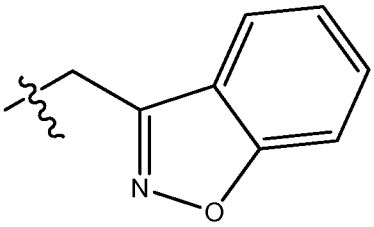
,


O
N

,

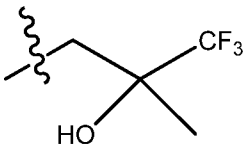
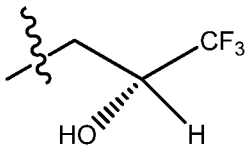
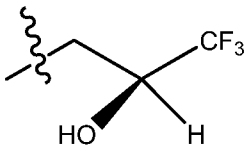


,
,

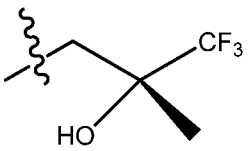
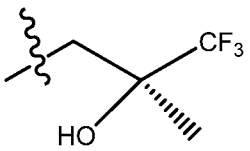
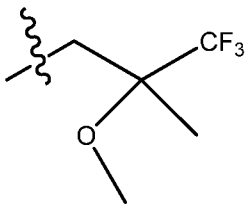


,
,

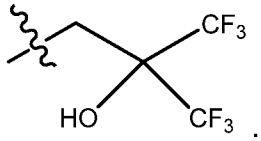


, or .

Embodiment 22: The compound according to embodiment 21, wherein

R^3 is H;

R^{101} is 


, , ,

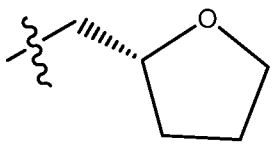
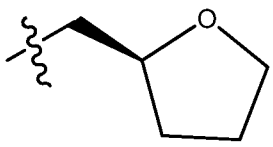
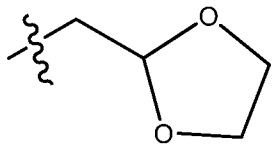



, , ,

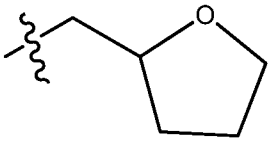
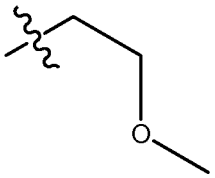
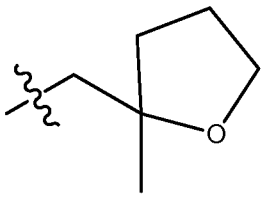


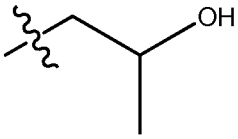
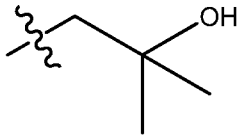
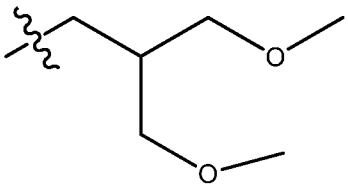
or .

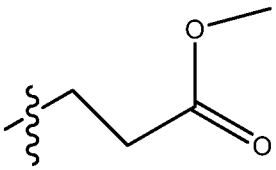
Embodiment 23: The compound according to embodiment 21, wherein

R^3 is H;

R^{101} is  ,  ,  ,

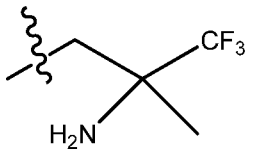
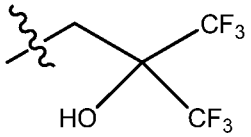
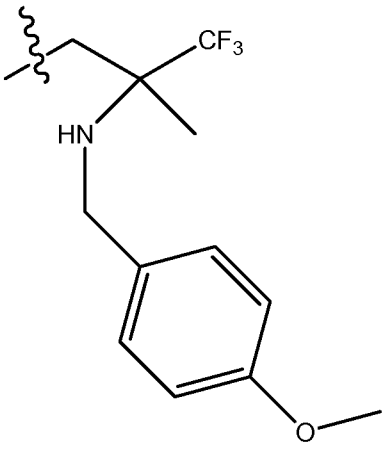
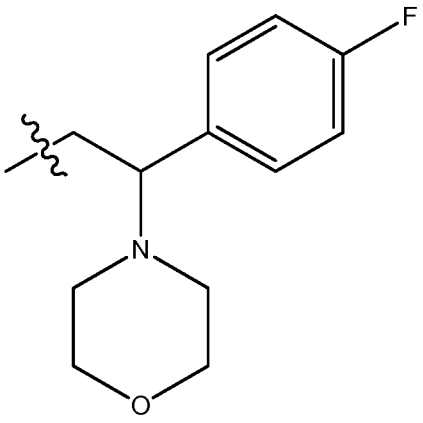
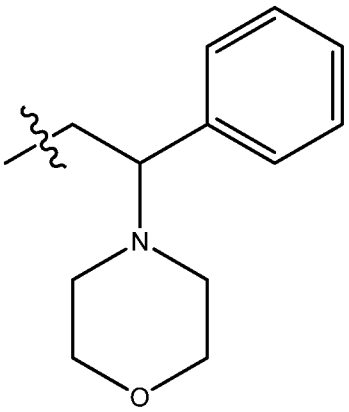
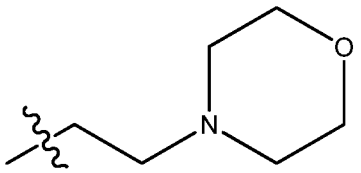
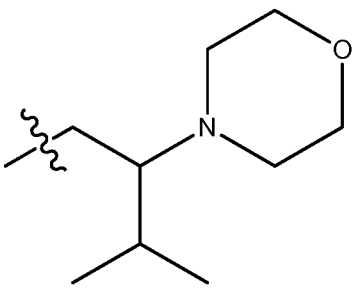
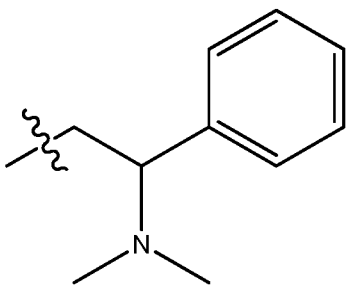
 ,  ,  ,

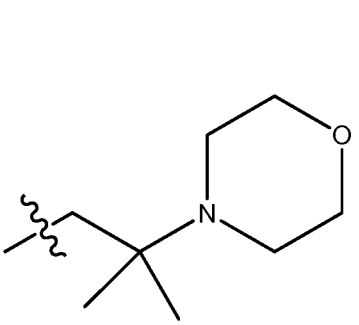
 ,  ,  , or

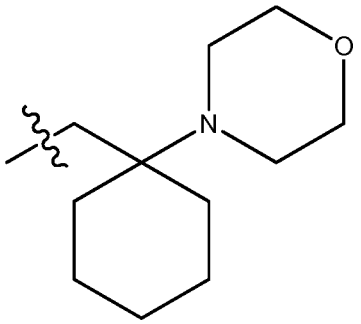
 .

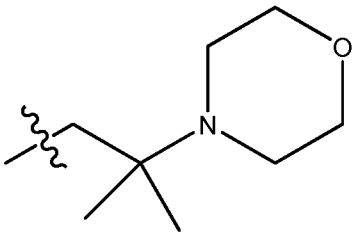
Embodiment 24: The compound according to embodiment 21, wherein

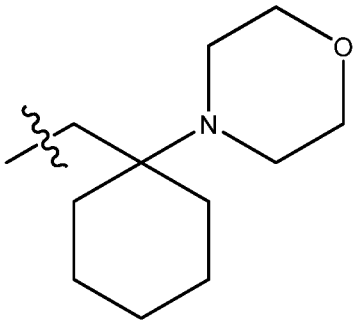
R^3 is H;

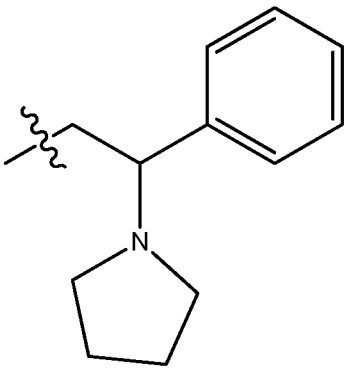
R^{101} is  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

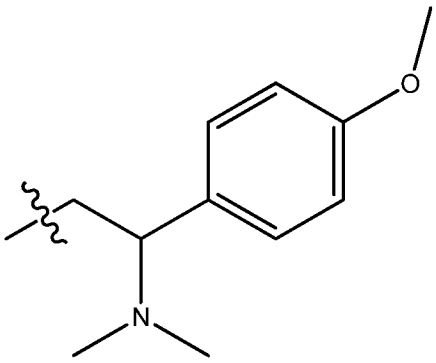


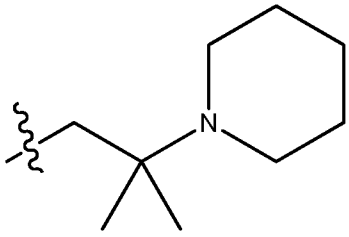
,


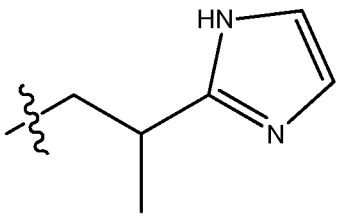
,


,


,


,


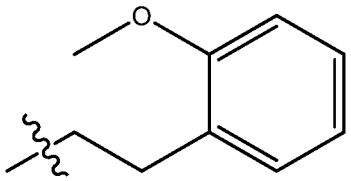
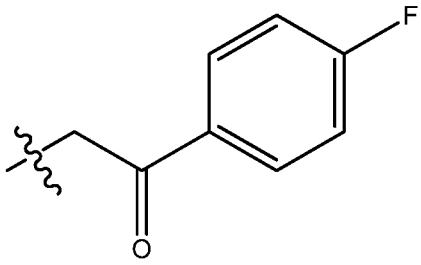
,


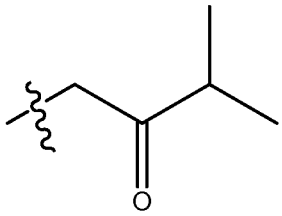


, or .

Embodiment 25: The compound according to embodiment 21, wherein

R^3 is H;

R^{101} is  ,  ,



or .

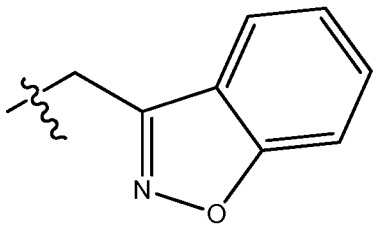
Embodiment 26: The compound according to embodiment 1 to 13, wherein

R^3 is H;

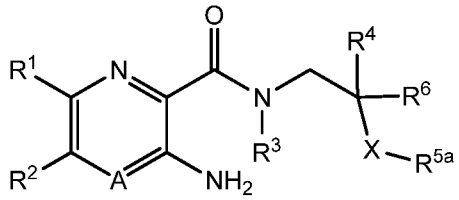
R^{101} is -(C_1-C_2 alkyl)-5 to 10 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl and heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents.

Embodiment 27: The compound according to embodiment 21 or 26, wherein

R^3 is H;

R^{101} is  .

Embodiment 28: The compound of formula III



III

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

A is N or CR^{4a};

X is NR^y or O;

R^1 is C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_3-C_{10} cycloalkyl; -C_1-C_4 alkyl-C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; halogen; CN; $NR^{11}R^{12}$; $C(O)NR^{13}R^{14}$; $NR^{13}C(O)R^{15}$, CO_2R^{15}, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; wherein the cycloalkyl, aryl and heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents;

R^2 is C_1-C_4 haloalkyl;

R^3 and R^{4a} are each independently H or C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^4 is H, or C_1-C_8 alkyl optional substituted with one or more halogen;

R^{5a} is H, C_1-C_8 alkyl optional substituted with one or more halogen, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl or -3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; wherein the -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group are each optionally substituted by one or more Z substituents;

R^y is H, C_1-C_8 alkyl optional substituted with one or more halogen, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl or -3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; wherein the -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group are each optionally substituted by one or more Z substituents;

R^6 is C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_3-C_{10} cycloalkyl; -C_1-C_4 alkyl-C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; OH; CN; halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered

heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; wherein the cycloalkyl, cycloalkenyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group are each optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^4 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound form a 3 to 8 membered carbocyclic ring system; or

R^{5a} and R^6 together with the atoms to which they are bound a 5 to 8 membered heterocyclic ring system containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the ring system is optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^{5a} and R^y together with the atoms to which they are bound a 5 to 8 membered heterocyclic ring system containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the ring system is optionally substituted by one or more Z substituents;

R^{11} and R^{13} are each independently H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_3-C_{10} cycloalkyl or -(C_1-C_4 alkyl)-C_3-C_8 cycloalkyl;

R^{12}, R^{14}, and R^{15} are each independently H; C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_2-C_8 alkenyl; C_2-C_8 alkynyl; C_3-C_{10} cycloalkyl; C_5-C_{10} cycloalkenyl; -C_1-C_4 alkyl-C_3-C_8 cycloalkyl; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl and heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^{11} and R^{12}, and R^{13} and R^{14}together with the nitrogen atom to which they are attached may form a 4 to 14 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z substituents;

Z is independently OH, aryl, O-aryl, benzyl, O-benzyl, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halogen or a 3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S;

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_8 alkyl; C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; (C_0-C_4 alkyl)- 3- to 14-membered heterocyclic group,

the heterocyclic group including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and C(O)C_1-C_6 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-O-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; and (C_0-C_4 alkyl)- O-3- to 14-membered heterocyclic group, the heterocyclic group including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C_1-C_6 alkyl or C(O)C_1-C_6 alkyl; wherein the alkyl groups are optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy, C(O)NH_2, C(O)NHC_1-C_6 alkyl or C(O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; or

R^{19} and R^{21} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 10-membered heterocyclic group, the heterocyclic group including one or more further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclic group being optionally substituted by one or more substituents selected from OH; halogen; aryl; 5- to 10-membered heterocyclic group including one or more heteroatoms selected from N, O and S; S(O)$_2$-aryl; S(O)$_2$-C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy; and C(O)OC_1-C_6 alkyl, wherein the aryl and heterocyclic substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy.

Embodiment 29: The compound according to embodiment 28, wherein

A is N or CR^{4a};

X is NR^y or O;

R^1 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6 aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-5 to 6 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; wherein the cycloalkyl, aryl and heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents;

R^2 is C_1-C_4 haloalkyl;

R^3 and R^{4a} are H;

R^4 is H, or C_1-C_4 alkyl optional substituted with one or more halogen;

R^{5a} is H, C_1-C_4 alkyl optional substituted with one or more halogen, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6 aryl or -5 to 8 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; wherein the -(C_0-C_4 alkyl)-C_6 aryl and -5 to 8

membered heterocyclic group are each optionally substituted by one or more Z substituents;

R^y is H, C_1-C_4 alkyl optional substituted with one or more halogen, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6 aryl or -5 to 8 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; wherein the -(C_0-C_4 alkyl)-C_6 aryl and -5 to 8 membered heterocyclic group are each optionally substituted by one or more Z substituents;

R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; OH; CN; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6 aryl; or -5 to 8 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; wherein the -C_6 aryl and -5 to 8 membered heterocyclic group are each optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^4 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound form a 3 to 8 membered carbocyclic ring system; or

R^{5a} and R^6 together with the atoms to which they are bound a 5 to 8 membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^{5a} and R^y together with the atoms to which they are bound a 5 to 8 membered heterocyclic ring system containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the ring system is optionally substituted by one or more Z substituents;

Z is independently OH, aryl, O-aryl, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halogen or a 5 to 8 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; wherein the heterocyclic group is option substituted by halogen, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by halogen, C_1-C_4 alkoxy or -CN;

R^{18} is H or C_1-C_4 alkyl;

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_8 alkyl; C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; (C_0-C_4 alkyl)- 3- to 14-membered heterocyclic group, the heterocyclic group including one or more heteroatoms selected from N, O and S,

optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and C(O)C_1-C_6 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-O-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; and (C_0-C_4 alkyl)- O-3- to 14-membered heterocyclic group, the heterocyclic group including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C_1-C_6 alkyl or C(O)C_1-C_6 alkyl; wherein the alkyl groups are optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy, C(O)NH_2, C(O)NHC_1-C_6 alkyl or C(O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; or

R^{19} and R^{21} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 10-membered heterocyclic group, the heterocyclic group including one or more further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclic group being optionally substituted by one or more substituents selected from OH; halogen; aryl; 5- to 10-membered heterocyclic group including one or more heteroatoms selected from N, O and S; S(O)$_2$-aryl; S(O)$_2$-C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy; and C(O)OC_1-C_6 alkyl, wherein the aryl and heterocyclic substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy.

Embodiment 30: The compound according to embodiment 28 or 29, wherein

A is N or CR^{4a};

X is NR^y or O;

R^1 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; or halogen;

R^2 is CF_3;

R^3 and R^{4a} are H;

R^4 is H, or C_1-C_4 alkyl optional substituted with one or more halogen;

R^{5a} is H, C_1-C_4 alkyl optional substituted with one or more halogen,

R^y is H, C_1-C_4 alkyl optional substituted with one or more halogen,

R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; OH; CN; or

R^4 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound form a 3 to 6 membered carbocyclic ring system; or

R^{5a} and R^6 together with the atoms to which they are bound a 5 to 8 membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more Z substituents; or R^{5a} and R^y together with the atoms to which they are bound a 5 to 8 membered heterocyclic ring system containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the ring system is optionally substituted by one or more Z substituents;
Z is independently OH, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, or halogen;
R^{19} is H; C_1-C_8 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; (C_0-C_4 alkyl)- 3- to 14-membered heterocyclic group, the heterocyclic group including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and $C(O)C_1$-C_6 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-O-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; and (C_0-C_4 alkyl)- O- 3- to 14-membered heterocyclic group, the heterocyclic group including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C_1-C_6 alkyl or $C(O)C_1$-C_6 alkyl; wherein the alkyl groups are optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_1$-C_6 alkyl or $C(O)N(C_1$-C_6 alkyl$)_2$; or
R^{19} and R^{21} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 6-membered heterocyclic group, the heterocyclic group including one or more further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclic group being optionally substituted by one or more substituents selected from OH; halogen; aryl; 5- to 10-membered heterocyclic group including one or more heteroatoms selected from N, O and S; $S(O)_2$-aryl; $S(O)_2$-C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy; and $C(O)OC_1$-C_6 alkyl, wherein the aryl and heterocyclic substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy.

Embodiment 31: The compound according to embodiment 28 to 30, wherein
A is N or CR^{4a};

X is NR^y or O;
R^1 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; or halogen;
R^2 is CF_3;
R^3 and R^{4a} are H;
R^4 is H, or C_1-C_4 alkyl optional substituted with one or more halogen;
R^{5a} is H, C_1-C_4 alkyl optional substituted with one or more halogen,
R^y is H, C_1-C_4 alkyl optional substituted with one or more halogen,
R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; OH; CN; or
R^{5a} and R^6 together with the atoms to which they are bound a 5 to 8 membered heterocyclic group containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the heterocyclic group is optionally substituted by one or more Z substituents; or
R^{5a} and R^y together with the atoms to which they are bound a 5 to 8 membered heterocyclic ring system containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the ring system is optionally substituted by one or more Z substituents;
Z is independently OH, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy, oxo, CN, NO_2, or halogen;

Embodiment 32: The compound according to any of the proceeding embodiments, A is N.

Embodiment 33: The compound to embodiments 1 to 31, wherein A is CR^{4a}.

Embodiment 34: The compound according to embodiment 33, wherein A is CR^{4a} and R^{4a} is H.

Embodiment 35: The compound according to any proceeding embodiment, wherein R^2 is CF_3CF_2-, $(CF_3)_2CH$-, CH_3-CF_2-, CF_3CF_2-, CF_3, CF_2H-, CH_3-CCl_2-, $CF_3CFCClH$-, CBr_3, CBr_2H-$CF_3CF_2CHCF_3$ or $CF_3CF_2CF_2CF_2$-.

Embodiment 36: The compound according to any proceeding embodiment, wherein R^2 is CF_3.

Embodiment 37: The compound according to any proceeding embodiment, wherein the compound is a substantially pure enantiomer with the S configuration.

Embodiment 38: The compound according to embodiment 1 to 36, wherein the compound is a substantially pure enantiomer with the R configuration.

Embodiment 39: The compound according to embodiment 2, 21 or 28, wherein the compound is represented by:

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro -2-hydroxy-propyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-propyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [(R)-1-(tetrahydro-furan-2-yl)methyl]-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ([1,3]dioxolan-2-ylmethyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [(S)-1-(tetrahydro-furan-2-yl)methyl]-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (2-methyl-2-piperidin-1-yl-propyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (2-hydroxy-propyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (2-methyl-tetrahydro-furan-2-yl-methyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (2-methoxy-ethyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [2-(4-fluoro-phenyl)-2-morpholin-4-yl-ethyl]-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-2-phenyl-ethyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (2-dimethylamino-2-phenyl-ethyl)-amide;

3-Amino-6-(4-fluoro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-Amino-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-Amino-6-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-propyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-trifluoromethyl-propyl)-amide;

5-Amino-6'-methyl-3-trifluoromethyl-[2,3']bipyridinyl-6-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-Amino-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-Amino-6-(4-fluoro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-Amino-6-(4-fluoro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-amino-6-(2,4-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-Amino-6-(4-fluoro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-Amino-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-

trifluoro-2-hydroxy-propyl)-amide;

5-Amino-6'-methyl-3-trifluoromethyl-[2,3']bipyridinyl-6-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-trifluoromethyl-propyl)-amide;

5-Amino-6'-methyl-3-trifluoromethyl-[2,3']bipyridinyl-6-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-Amino-5,6-bis-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-Amino-5,6-bis-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-Amino-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-Amino-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

Methyl 3-(3-amino-6-bromo-5-(trifluoromethyl)picolinamido)propanoate;

3-Amino-N-(benzo[d]isoxazol-3-ylmethyl)-6-bromo-5-(trifluoromethyl) picolinamide;

3-Amino-6-(oxazol-2-yl)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-Amino-6-bromo-N-(3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-amino-N-(2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluoromethyl)butyl)-6-methoxy-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-Amino-6-cyclopropyl-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-Amino-6-methoxy-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(trifluoromethyl)propyl)-5-(trifluoro methyl) picolinamide;

5-amino-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-(trifluoromethyl)-2,4'-bipyridine-6-carboxamide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3-methyl-2-oxo-butyl)-amide;

3-Amino-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

(S)-3-amino-6-ethoxy-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoro methyl)picolinamide;

3-Amino-6-(pyrrolidin-1-yl)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide;

3-Amino-N-(2-amino-3,3,3-trifluoro-2-methylpropyl)-6-methoxy-5-(trifluoromethyl) picolinamide; or

3-Amino-6-methoxy-N-(3,3,3-trifluoro-2-(4-methoxybenzylamino)-2-methylpropyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamide.

Embodiment 40: The compound according to embodiment 39, wherein the compound is

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [(R)-1-(tetrahydro-furan-2-yl)methyl]-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ([1,3]dioxolan-2-ylmethyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [(S)-1-(tetrahydro-furan-2-yl)methyl]-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amide; or

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (2-methyl-tetrahydro-furan-2-yl-methyl)-amide.

Embodiment 41: The compound according to embodiment 2, 21 or 28, wherein the compound is

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [2-(4-fluoro-phenyl)-2-morpholin-4-yl-ethyl]-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid [2-(4-fluoro-phenyl)-2-morpholin-4-yl-ethyl]-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-2-phenyl-ethyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (2-dimethylamino-2-phenyl-ethyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (3-methyl-2-morpholin-4-yl-butyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (2-methyl-2-morpholin-4-yl-propyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (1-morpholin-4-yl-cyclohexylmethyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-2-phenyl-ethyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (2-dimethylamino-2-phenyl-ethyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [2-(4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl]-amide;

3-Amino-N-(2-amino-3,3,3-trifluoro-2-methylpropyl)-6-methoxy-5-(trifluoromethyl) picolinamide; or

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [2-dimethylamino-2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide.

Embodiment 42: The compound according to embodiment 2, 21 or 28, wherein the compound is

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (2-methyl-tetrahydro-furan-2-yl-methyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [2-(4-fluoro-phenyl)-2-morpholin-4-yl-ethyl]-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (3-methyl-2-morpholin-4-yl-butyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (2-methyl-2-morpholin-4-yl-propyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (1-morpholin-4-yl-cyclohexylmethyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-2-phenyl-ethyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid (2-dimethylamino-2-phenyl-ethyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [2-(4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl]-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [2-dimethylamino-2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [2-(4-fluoro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amide;

3-Amino-6-furan-2-yl-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide;
3-amino-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-5,6-bis(trifluoromethyl) pyrazine-2-carboxamide;

N-(2-(1H-imidazol-2-yl)propyl)-3-amino-6-bromo-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide;

3-Amino-6-bromo-N-(2-morpholinoethyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide; or

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyrazine-2-carboxylic acid [2-(4-fluoro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amide.

Embodiment 43: The compound according to embodiment 39, wherein the compound is

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro -2-hydroxy-propyl)-amide;

3-Amino-6-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-propyl)-amide;

3-Amino-5,6-bis-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-Amino-5,6-bis-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-Amino-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-Amino-6-(4-fluoro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-Amino-6-(4-fluoro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-amino-6-(2,4-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide;

3-Amino-6-(4-fluoro-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide; or

3-Amino-6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amide.

Embodiment 44: Use of a compound according to embodiment 1 to 43 in the manufacture of a medicament for use in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease or mucosal hydration.

Embodiment 45: Use of a compound according to embodiment 1 to 43 in the manufacture of a medicament for use in the treatment of a disease mediated by CFTR.

Embodiment 46: Use of a compound according to embodiment 42 in the manufacture of a medicament for use in the treatment of a disease mediated by CFTR, wherein the disease is CF or COPD.

Embodiment 47: Use of a compound according to embodiment 1 to 43 in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cystic fibrosis.

Embodiment 48: A pharmaceutical composition for treating a disease or disorder mediated by CFTR, comprising:

the compound according to embodiment 1 to 43 and

one or more pharmaceutically acceptable excipients.

Embodiment 49: A pharmaceutical composition, according to embodiment 48, wherein the disease or disorder is cystic fibrosis or COPD.

Embodiment 49: A pharmaceutical composition, according to embodiment 49, wherein the disease or disorder is cystic fibrosis.

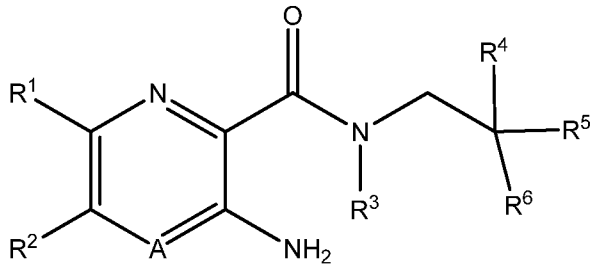
Embodiment 50: A pharmaceutical combination, comprising:

a first active comprising the compound according to embodiment 1 to 43 and

a second active selected from osmotic agents, ENaC blockers, anti-inflammatory agents, bronchodilatory agents, antihistamine agents, anti-tussive agents, antibiotic agents and DNase drug substances, wherein the first and second actives may be in the same or different pharmaceutical composition.

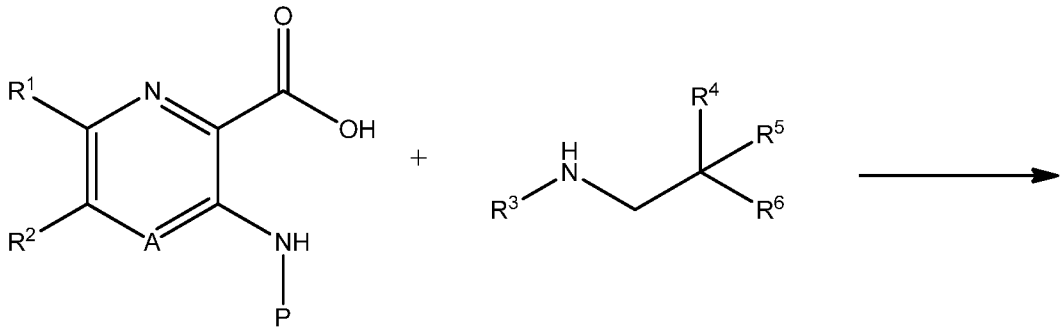
Embodiment 51: A pharmaceutical combination according to embodiment 50, wherein the second active agent is an EnaC blocker.

Embodiment 52: A process for the preparation of compounds of formula (I), comprising:



I

reacting a compound 1 with compound 2 in a peptide coupling reaction,



1 2

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as defined herein and P is a suitable amino protecting group;

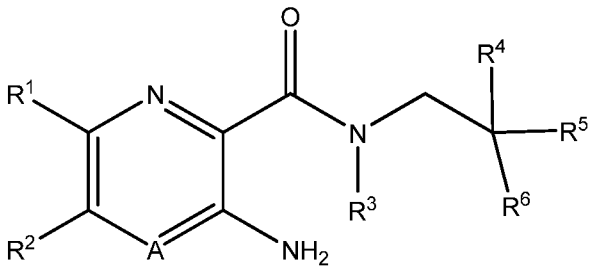
removing protecting groups and isolating the compound of formula I.

Embodiment 53: The process according to embodiment 48, wherein the peptide coupling condition is HATU in an aprotic solvent.

Claims

We Claim:

1. A compound of Formula I



I

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

A is N or CR^{4a};

R^1 is H; C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_2-C_8 alkenyl; C_2-C_8 alkynyl; C_3-C_{10} cycloalkyl; C_5-C_{10} cycloalkenyl; -C_1-C_4 alkyl-C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; halogen; $SO_2NR^8R^9$; SO_2R^{10}; S-C_1-C_8alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; S-C_6-C_{14} aryl; CN; $NR^{11}R^{12}$; $C(O)NR^{13}R^{14}$; $NR^{13}SO_2R^{15}$; $NR^{13}C(O)R^{15}$, CO_2R^{15}, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; wherein the cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl and heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents;

R^2 is C_1-C_4 haloalkyl;

R^3 and R^{4a} are each independently H or C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^4 is H, or C_1-C_8 alkyl optional substituted with one or more halogen;

R^5 is $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_m-OR'$; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; -(C_0-C_4 alkyl)-CO_2R^{15}; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl or -3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; wherein the -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group are each optionally substituted by one or more Z substituents;

R^6 is C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_3-C_{10} cycloalkyl; -C_1-C_4 alkyl-C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; OH; CN; halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; wherein the cycloalkyl, cycloalkenyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group are each optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^6 is H, and R^5 is $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_m-OR'$, C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S; or -(C_0-C_4 alkyl)-CO_2R^{15}, wherein -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group groups are each optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^4 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound form a 3 to 8 membered carbocyclic ring system; or

R^4 and R^5 together form an oxo group (C=O) and R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl and heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^5 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound a 5 to 8 membered heterocyclic ring system containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the ring system is optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^4 and R^5 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound form a 5 to 8 membered heterocyclic ring system containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the ring system is optionally substituted by one or more Z substituents;

R' is H, or C_1-C_8 alkyl optional substituted with one or more halogen;

m is 0, 1, 2 or 3;

R^8, R^{11}, R^{13} and R^{17} are each independently H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_3-C_{10} cycloalkyl or -(C_1-C_4 alkyl)-C_3-C_8 cycloalkyl;

R^9, R^{10}, R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{16} and R^{18} are each independently H; C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_2-C_8 alkenyl; C_2-C_8 alkynyl; C_3-C_{10} cycloalkyl; C_5-C_{10} cycloalkenyl; -C_1-C_4 alkyl-C_3-C_8 cycloalkyl; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl and heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^8 and R^9, R^{11} and R^{12}, R^{13} and R^{14}, and R^{17} and R^{18} together with the nitrogen atom to which they are attached may form a 4 to 14 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z substituents;

Z is independently OH, aryl, O-aryl, benzyl, O-benzyl, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN,

NO_2, halogen or a 3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S;

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_8 alkyl; C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; (C_0-C_4 alkyl)- 3- to 14-membered heterocyclic group, the heterocyclic group including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and C(O)C_1-C_6 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-O-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; and (C_0-C_4 alkyl)- O-3- to 14-membered heterocyclic group, the heterocyclic group including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C_1-C_6 alkyl or C(O)C_1-C_6 alkyl; wherein the alkyl groups are optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy, C(O)NH_2, C(O)NHC_1-C_6 alkyl or C(O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; or

R^{19} and R^{21} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 10-membered heterocyclic group, the heterocyclic group including one or more further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclic group being optionally substituted by one or more substituents selected from OH; halogen; aryl; 5- to 10-membered heterocyclic group including one or more heteroatoms selected from N, O and S; $S(O)_2$-aryl; $S(O)_2$-C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy; and C(O)OC_1-C_6 alkyl, wherein the aryl and heterocyclic substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy.

2. The compound according to claim 1, wherein A is CR^{4a}.

3. The compound according to claim 1 or claim 2, wherein

R^1 is C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; halogen; $NR^{11}R^{12}$, C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-5 to 6 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic

group contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl and heterocyclic groups are each optionally substituted by one or more Z substituents.

4. The compound according to any preceding claim, wherein

R^1 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; or halogen.

5. The compound according to claims 1 to 3, wherein

R^1 is aryl, wherein aryl is phenyl optionally substituted by one or more Z substituents.

6. The compound according to any preceding claim, wherein

R^2 is CF_3.

7. The compound according to any preceding claim, wherein

R^4 is H or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^5 is C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; -$(CH_2)_m$-$NR^{17}R^{18}$, -$(CH_2)_m$-OR'; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl heterocyclyl groups is optionally substituted by one or more Z substituents;

R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; or -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl wherein the aryl is optionally substituted by one or more Z substituents; or

R^4 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound form a 3 to 6 membered carbocyclic ring system; or

R^5 and R^6 together with the carbon atoms to which they are bound form a 5 to 8 membered heterocyclic ring system containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, wherein the ring system is optionally substituted by one or more Z substituents;

m is 0 or 1;

R^{17} and R^{18} are each independently H; C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms.

8. The compound according to any of the preceding claims, wherein

A is CR^{4a};

R^1 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; or C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^2 is CF_3;

R^3 is H, CH_3 or CF_3;

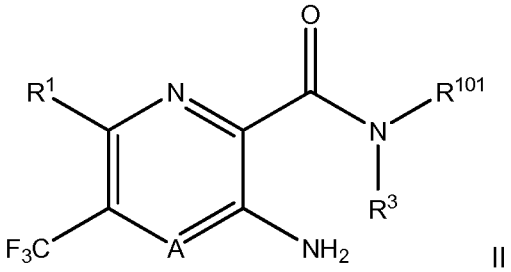
R^4 is H or Me;

R^{4a} is H;

R^5 is $-NR^{17}R^{18}$ or OH, and

R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms.

9. The compound according to claim 1, represented by formula II,



II

or a pharmaceutically acceptable salt;

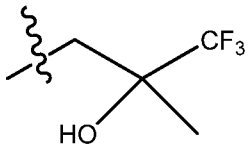
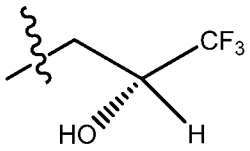
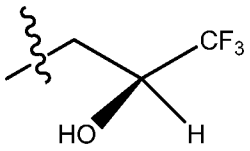
wherein

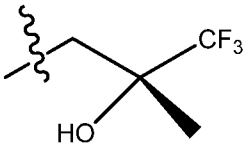
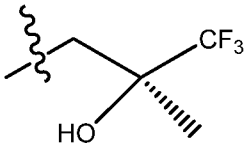
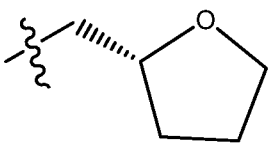
A is N or CR^{4a};

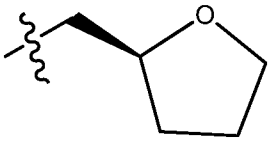
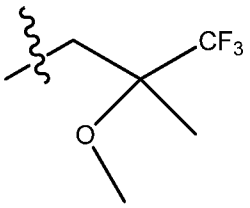
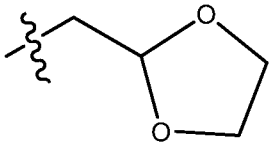
R^a is H or C_1-C_4 alkyl;

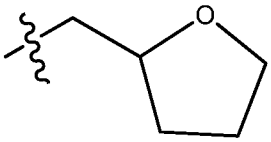
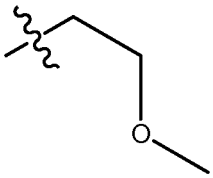
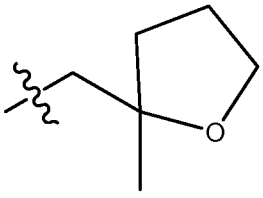
R^1 is C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; halogen; $NR^{11}R^{12}$, C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-5 to 6 membered heterocyclic group, wherein the heterocyclic group contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl and heterocyclic groups are each optionally substituted by one or more Z substituents;

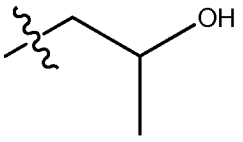
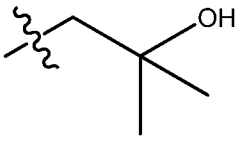
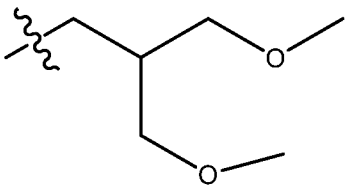
R_3 is H or CH_3;

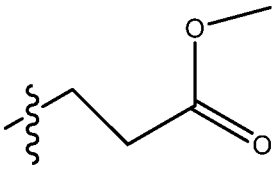
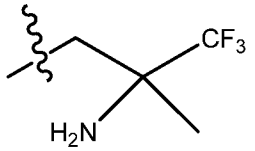
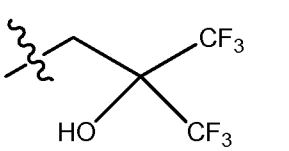
R^{101} is  ,  ,  ,

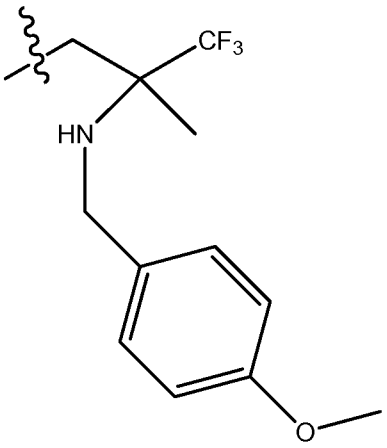
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

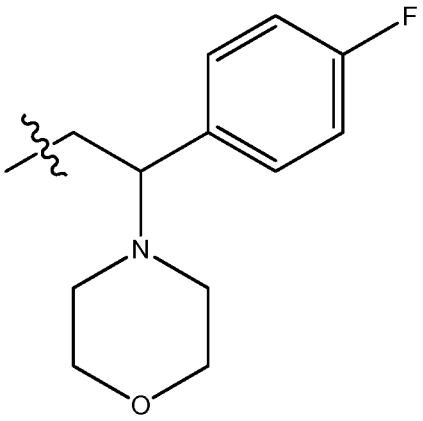
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

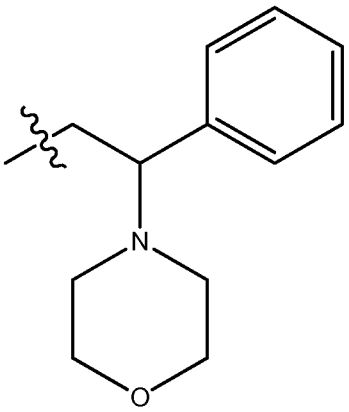
 ,  ,  ,


CF3
HN
O

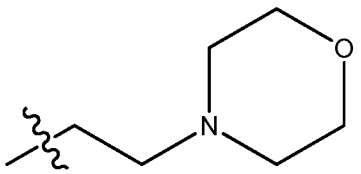
,


F
N
O

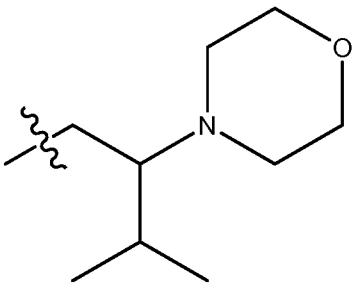
,


N
O

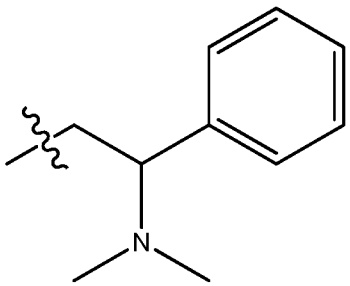
,


O
N

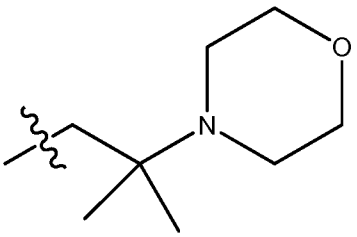
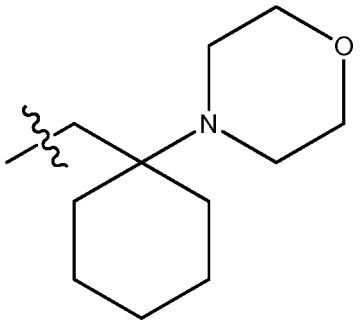
,


O
N

,

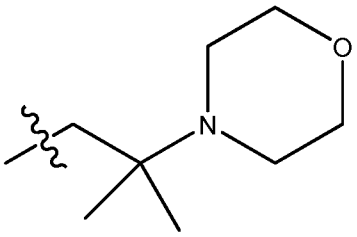
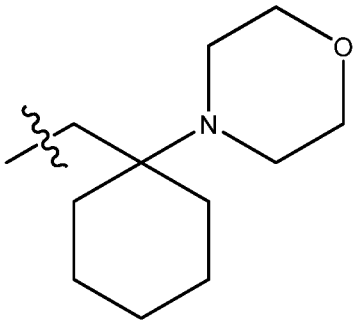

N

,

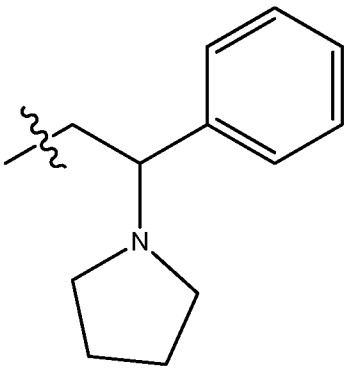
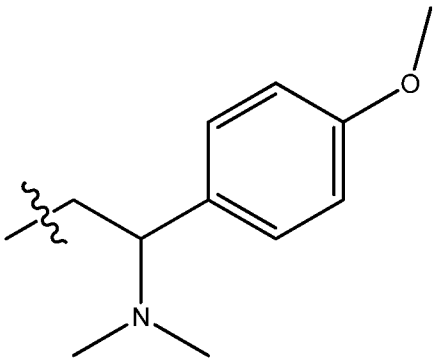
,

,

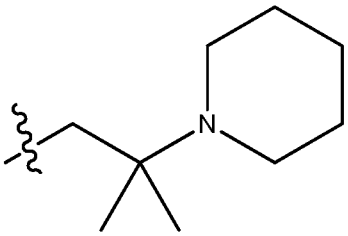
,

,

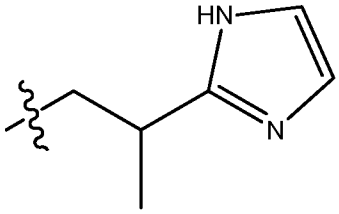



,

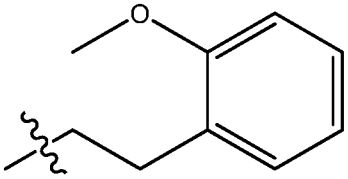
,



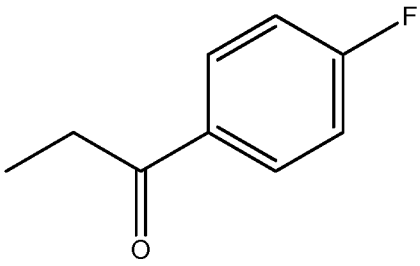
,



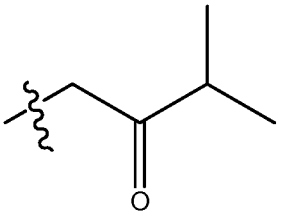
,

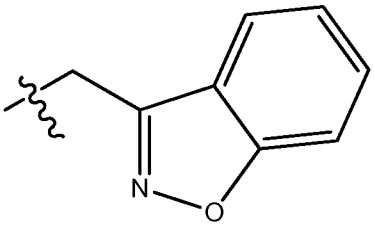


,



,





, or .

10. A compound according to any of Claims 1 to 9 for use as a pharmaceutical.

11. A compound according to any of Claims 1 to 9 for use in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease or mucosal hydration.

12. Use of a compound according to any of Claims 1 to 9 in the manufacture of a medicament for use in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease or mucosal hydration.

13. A pharmaceutical composition, comprising:
the compound according to any of Claims 1 to 9 and
one or more pharmaceutically acceptable excipients.

14. A pharmaceutical combination, comprising:

a first active comprising the compound according to any of Claims 1 to 9 and

a second active selected from osmotic agents, ENaC blockers, anti-inflammatory agents, bronchodilatory agents, antihistamine agents, anti-tussive agents, antibiotic agents and DNase drug substances, wherein the first and second actives may be in the same or different pharmaceutical composition.

15. A method for treating CFTR mediated condition or disease, comprising:

administering an effective amount of at least one compound according to any of claims 1 to 9 to a subject in need of such treatment.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/054038

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/81 C07D241/28 C07D401/04 C07D403/04 C07D405/12
C07D413/04 C07D413/12 A61K31/443 A61P11/12
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/065721 A2 (ENANTA PHARM INC [US]; TANG DATONG [US]; GAI YONGHUA [US]; SUN YING [U) 22 June 2006 (2006-06-22) paragraph [0101] - paragraph [0128]; claim 1; table 1	1-15
A	WO 2009/076593 A1 (VERTEX PHARMA; BINCH HAYLEY [GB]; GROOTENHUIS PETER D J [US]; PIERCE A) 18 June 2009 (2009-06-18) paragraph [0002] - paragraph [0021]; table 1	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 April 2011	19/04/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Seelmann, Ingo

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2011/054038

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006065721 A2	22-06-2006	NONE	
WO 2009076593 A1	18-06-2009	AU 2008335031 A1	18-06-2009
		CA 2709301 A1	18-06-2009
		CN 101925603 A	22-12-2010
		EP 2231671 A1	29-09-2010
		US 2011008259 A1	13-01-2011

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
22 de septiembre de 2011 (22.09.2011)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT **WO 2011/113894 A1**

(51) Clasificación Internacional de Patente:
C07D 213/81 (2006.01) ***C07D 413/04*** (2006.01)
C07D 241/28 (2006.01) ***C07D 413/12*** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) ***A61K 31/443*** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) ***A61P 11/12*** (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/EP2011/054038

(22) Fecha de Presentación Internacional:
17 de marzo de 2011 (17.03.2011)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad

61/315,509	19-marzo-2010 (19.03.2010)	US
61/441,853	11-febrero-2011 (11.02.2011)	US

(71) Solicitante *(para todos los Estados (Países) designados excepto US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes *(para US solamente)*: **BAETTIG, Urs** [CH/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **BALA, Kamlesh Jagdis** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **BUDD, Emma** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **EDWARDS, Lee** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **HOWSHAM, Catherine** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **HUGHES, Glyn** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **LEGRAND, Darren Mark** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **SPIEGEL, Katrin** [CH/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB).

(74) Agente: MUELLER, Philippe; Novartis Pharma AG, Departamento de Patentes, CH-4002 Basilea (CH).

(81) Estados (Países) Designados (*a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados (Países) Designados (*a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiáticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeos (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones de acuerdo con la Regla 4.17:
-- *con respecto al derecho de la solicitante de solicitar y otorgársele una patente (Regla 4.17(ii))*

Publicada:
-- *con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

(54) Título : DERIVADO DE PIRIDINA Y PIRAZINA PARA EL TRATAMIENTO DE FIBROSIS QUÍSTICA (CF)

(57) Resumen: La presente invención proporciona derivados de piridina y pirazina, los cuales restablecen o mejoran la función del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) mutante y/o de tipo silvestre, para el tratamiento de fibrosis quística, dipielesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del tracto respiratorio, carcinoma pulmonar, xerostomia y queratoconjuntivitis sire, o estreñimiento (síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad de intestino irritable (IBD), inducido por opioide). También se abarcan composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados.

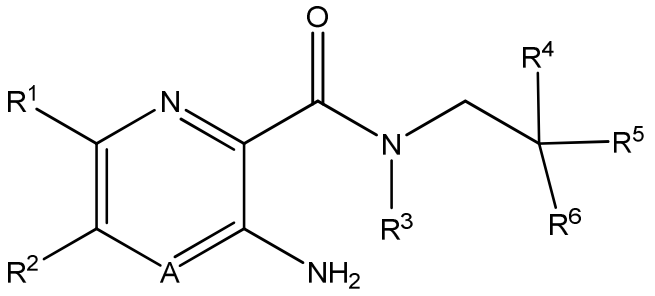
DERIVADO DE PIRIDINA Y PIRAZINA PARA EL TRATAMIENTO DE FIBROSIS QUÍSTICA (CF)

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

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

irritable (IBS), enfermedad de intestino irritable (IBD), inducido por opioide).

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



I

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A es N o CR^{4a};

R^1 es H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono; alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; halógeno; $SO_2NR^8R^9$; SO_2R^{10}; S-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; S-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; CN; $NR^{11}R^{12}$; $C(O)NR^{13}R^{14}$; $NR^{13}SO_2R^{15}$; $NR^{13}C(O)R^{15}$, CO_2R^{15}, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en

donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z;

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

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

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

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

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; OH;

CN; halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde el cicloalquilo, cicloalquenilo, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, y -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z; o

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

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

R^4 y R^5 forman juntos un grupo oxo (C=O), y R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más

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

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

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

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

m es 0, 1, 2 ó 3;

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

carbono;

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

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

Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}$

R^{21}, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halógeno, o un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S;

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

alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)NH_2$, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)$_2$; o

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

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

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

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

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

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

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

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

dicloro-fenilo.

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

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

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier otra parte de la presente, R^2 es CF_3CF_2-, $(CF_3)_2CH$-, CH_3-CF_2-, CF_3CF_2-, CF_3, CF_{2H}-, CH_3-CCl_2-, $CF_3CFCClH$-, CBr_3, CBr_2H-$CF_3CF_2CHCF_3$ o $CF_3CF_2CF_2CF_2$-.

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

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

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

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

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

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

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

m es 0 ó 1;

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

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

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

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

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

A es CR^{4a};

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

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

R^3 es H;

R^4 es H o Me;

R^{4a} es H;

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

m es 0 ó 1;

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

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

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

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

A es CR^{4a};

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

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

R^3 es H;

R^{4a} es H;

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

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

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

A es CR^{4a};

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

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

R^3 es H;

R^4 es H o Me;

R^{4a} es H;

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

m es 0 ó 1;

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

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

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

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

A es CR^{4a};

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

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

R^3 es H;

R^4 es H o Me;

R^{4a} es H;

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

m es 0 ó 1;

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

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

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

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

A es CR^{4a};

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

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

R^3 es H;

R^4 es H o Me;

R^{4a} es H;

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

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

R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N,

O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z; y

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

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

A es CR^{4a};

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

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

R^3 es H;

R^4 es H o Me;

R^{4a} es H;

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

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

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

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

A es CR^{4a};

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

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

R^3 es H;

R^4 es H o Me;

R^{4a} es H;

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

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

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

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

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

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

Una modalidad de la invención, como se describe en cualquier

otra parte de la presente, en donde:

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

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

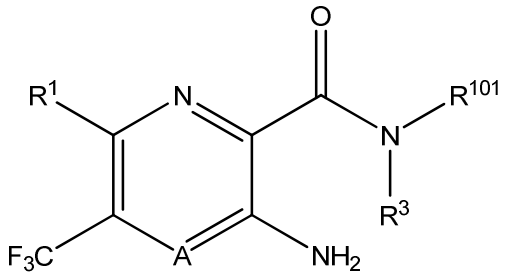
Una modalidad de la invención, como se describe en cualquier otra parte de la presente, en donde:

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

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

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

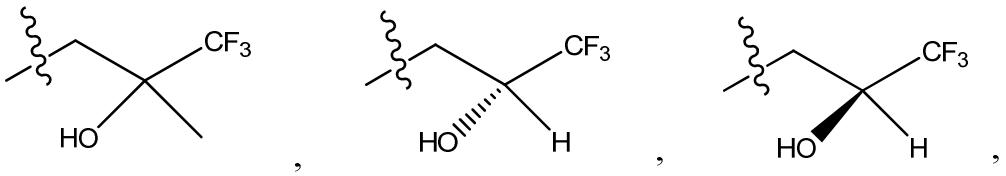
Ciertos compuestos de la fórmula I incluyen los compuestos de la fórmula II:

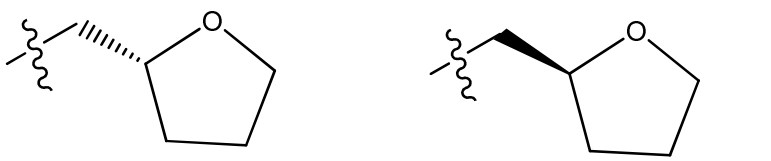


II

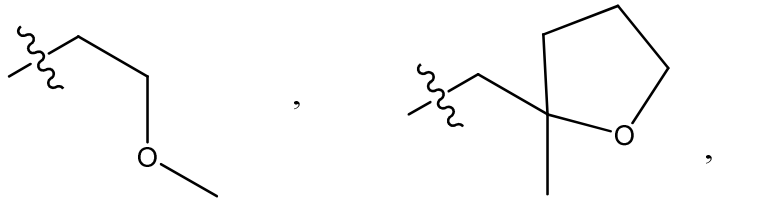
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A, R^1, R^2 y R^3 tienen las definiciones de la fórmula I, y

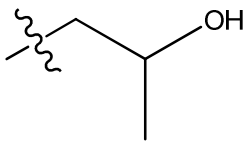
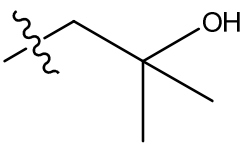
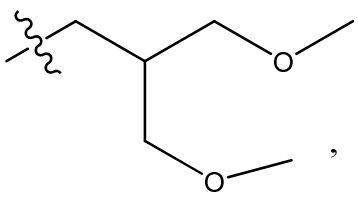
R^{101} es:

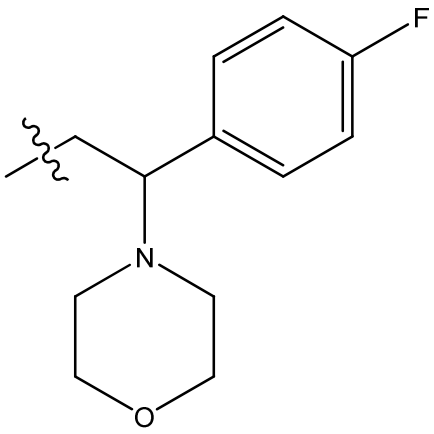
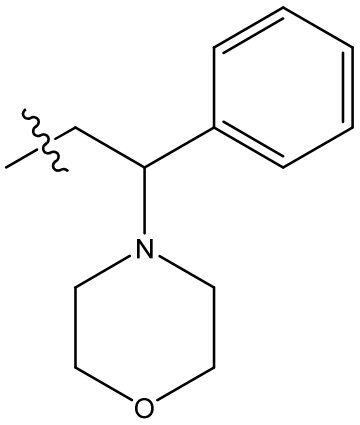


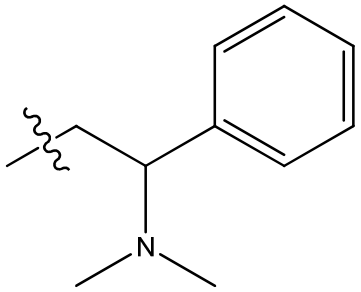
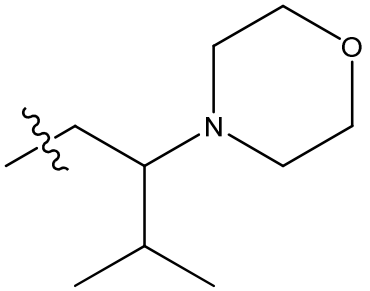


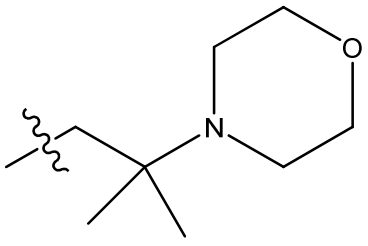
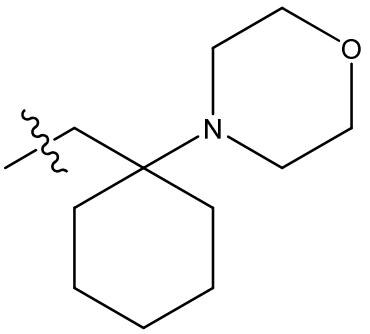


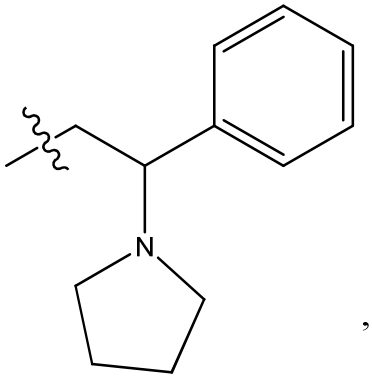



OH
,

OH
,

O
O
,

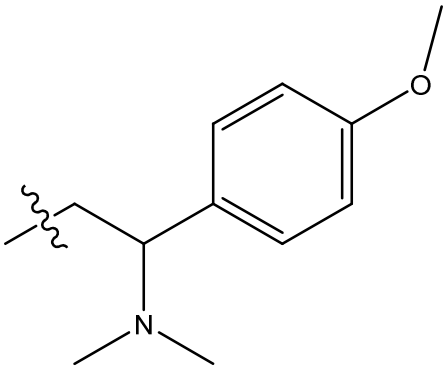

F
N
O
,

N
O
,


N
,

O
N
,

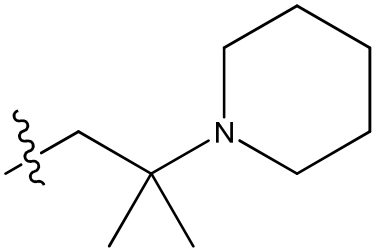

O
N
,

O
N
,



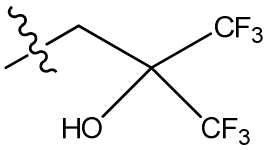
,



,



ó



.

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

En una modalidad adicional de la fórmula II de la invención en la presente, R^1 se selecciona a partir de H; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; halógeno; arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N,

O y S; y $NR^{11}R^{12}$, en donde los grupos arilo y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z.

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

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

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

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

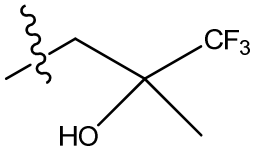
A es CR^{4a};

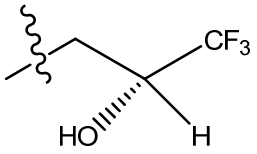
R^1 es halógeno;

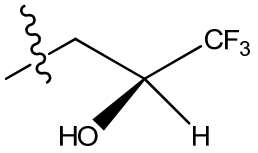
R^3 es H;

R^{4a} es H;

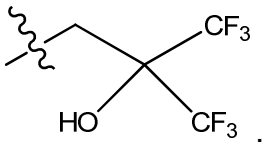
R^{101} es:



, 

, 

, o



.

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

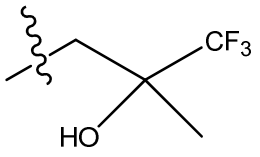
A es CR^{4a};

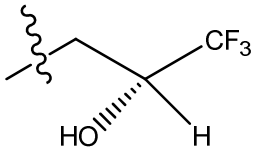
R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

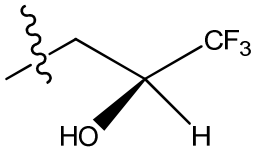
R^3 es H;

R^{4a} es H;

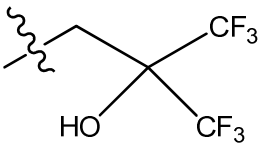
R^{101} es:



, 

, 

, o



.

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

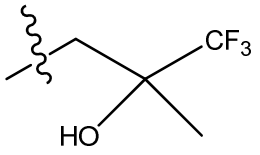
A es CR^{4a};

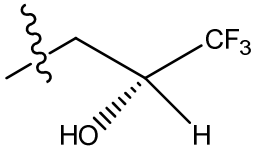
R^1 es alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

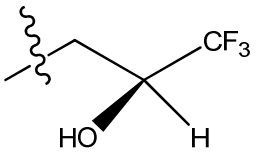
R^3 es H;

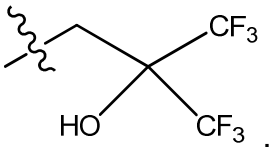
R^{4a} es H;

R^{101} es:



,


,


, o


.

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

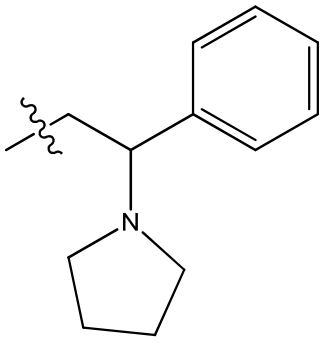
A es CR^{4a};

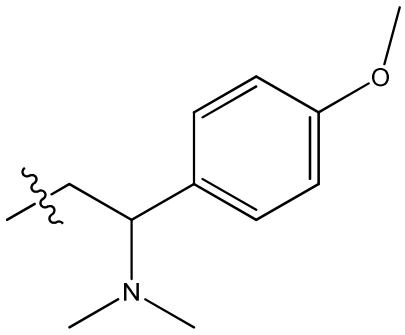
R^1 es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^3 es H;

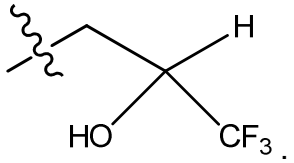
R^{4a} es H;

R^{101} es:



,


, o



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

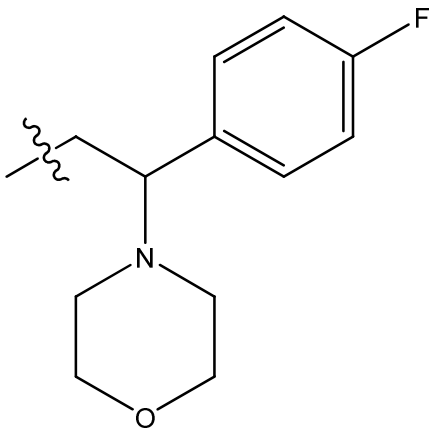
A es CR^{4a};

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

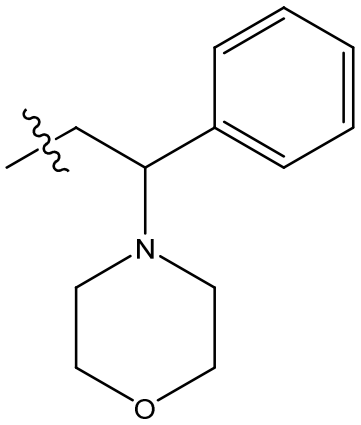
R^3 es H;

R^{4a} es H;

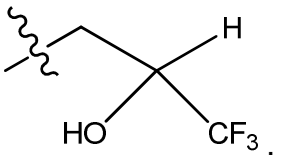
R^{101} es:



,



, o



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

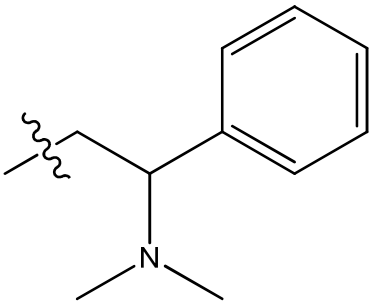
A es CR^{4a};

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

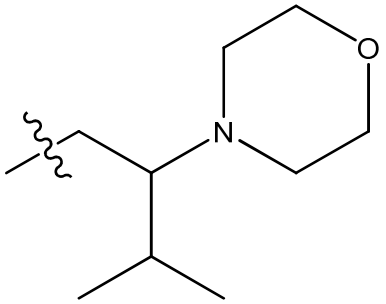
R^3 es H;

R^{4a} es H;

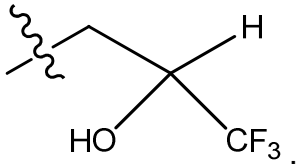
R^{101} es:



,



o



.

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

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

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

3-amino-6-bromo-N-((1-metil-1H-pirazol-3-il)-metil)-5-(trifluoro-

metil)-pirazin-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida;

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

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

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

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

Definiciones

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

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

“Opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z” denota que el grupo relevante puede incluir uno o más sustituyentes, cada uno

independientemente seleccionado a partir de los grupos incluidos dentro de la definición de Z. Por consiguiente, cuando hay dos o más sustituyentes de grupo Z, éstos pueden ser iguales o diferentes.

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

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

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

"Halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono con cuando menos un hidrógeno sustituido con un halógeno. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C_6 o C_3, entonces la definición se debe enmendar

de conformidad con lo mismo, tal como "halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario y butilo terciario que tienen cuando menos un hidrógeno sustituido con halógeno, tal como en donde el halógeno es flúor: CF_3CF_2-, $(CF_3)_2CH$-, CH_3-CF_2-, CF_3CF_2-, CF_3, CF_2H-, $CF_3CF_2CHCF_3$ o $CF_3CF_2CF_2CF_2$-.

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

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

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

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

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III), para utilizarse en el tratamiento de una

condición inflamatoria o alérgica, en particular una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias o para la hidratación de las mucosas. Estas condiciones incluyen, por ejemplo, fibrosis quística, dipielesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del tracto respiratorio, carcinoma pulmonar, xerostomia y queratoconjuntivitis sire, o estreñimiento (síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad de intestino irritable (IBD), inducido por opioide).

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

Una modalidad de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III), como se define en cualquiera de las modalidades anteriormente mencionadas, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica seleccionada a partir de fibrosis quística, dipielesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del tracto respiratorio, carcinoma

pulmonar, xerostomia y queratoconjuntivitis sire, o estreñimiento (síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad de intestino irritable (IBD), inducido por opioide).

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

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

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a

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

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

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

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido

benzoico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido p-toluen-sulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

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

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

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

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto progenitor, una fracción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas del ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o

similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es deseable el uso de un medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, en donde sea practicable. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en “Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

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

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I), (II) o (III) que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I), (II) o (III) mediante los procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de los compuestos de la fórmula (I), (II) o (III) con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y

el aislamiento de los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales, los cuales comprenden un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III).

Como se utiliza en la presente, el término “isómeros” se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero que difieren en el arreglo y configuración de los átomos. También como se utiliza en la presente, el término “un isómero óptico" o "un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluye a los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. Por consiguiente, la invención incluye enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. “Enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden sobreponer una en la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica”. El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. "Diaestereoisómeros” son estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de *R* o *S*. Los

compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en que roten la luz polarizada en el plano a la longitud de onda de la línea de sodio D. Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*).

La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras, y las mezclas de intermediarios. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un dicicloalquilo sustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretende incluir a todas las formas tautoméricas.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, de carbono, o similares) de los compuestos de la presente invención puede estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo en la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*). En ciertas modalidades, cada átomo asimétrico tiene cuando menos un exceso enantiomérico del 50 por ciento, cuando menos un exceso enantiomérico del 60 por ciento, cuando menos un exceso

enantiomérico del 70 por ciento, cuando menos un exceso enantiomérico del 80 por ciento, cuando menos un exceso enantiomérico del 90 por ciento, cuando menos un exceso enantiomérico del 95 por ciento, o cuando menos un exceso enantiomérico del 99 por ciento en la configuración (*R*) o (*S*). Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma *cis* (*Z*) o *trans* (*E*).

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

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

Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o de los intermediarios se pueden resolver en los antípodas ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, una fracción básica se puede emplear para resolver los compuestos de la

presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC), utilizando un adsorbente quiral.

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

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

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

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

ser en particular deseable para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de esta invención se pueden preparar en términos generales llevando a cabo los procedimientos que se dan a conocer en los esquemas o en los Ejemplos y en las preparaciones que se describen más adelante, mediante la utilización de un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible para sustituir a un reactivo no isotópicamente marcado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^{2}H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III). La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de cuando menos 3500 (52.5 por ciento de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de cuando menos 4000 (60 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 4500 (67.5 por ciento de incorporación de

deuterio), de cuando menos 5000 (75 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 5500 (82.5 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6000 (90 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6333.3 (95 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6466.7 (97 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6600 (99 por ciento de incorporación de deuterio), o de cuando menos 6633.3 (99.5 por ciento de incorporación de deuterio).

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

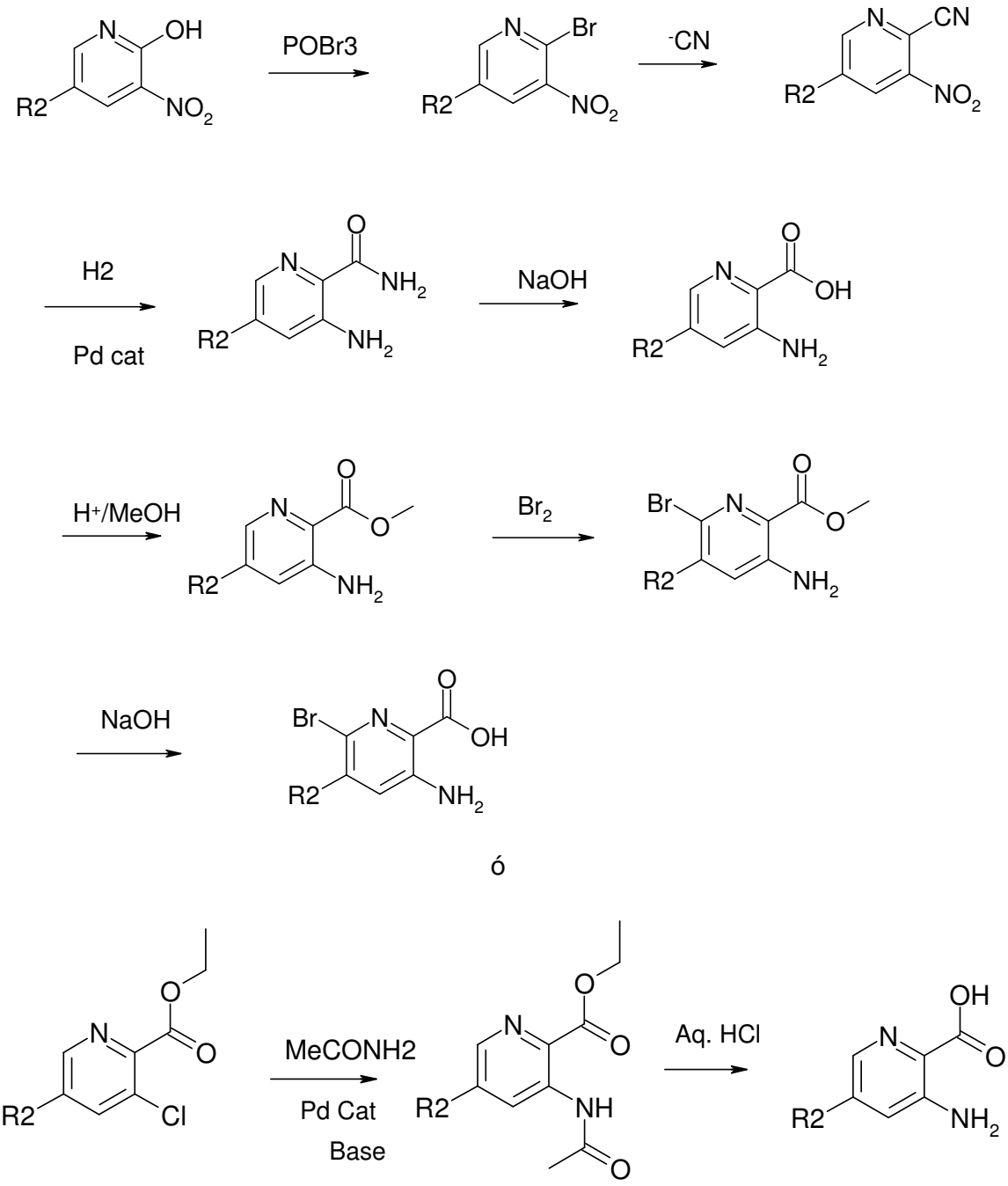
Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Síntesis

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

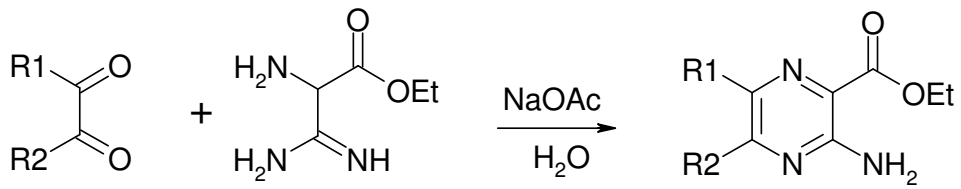
Cuando A es CH la fracción de piridinilo se puede sintetizar de acuerdo con el esquema general 1 mostrado en seguida.

Esquema 1

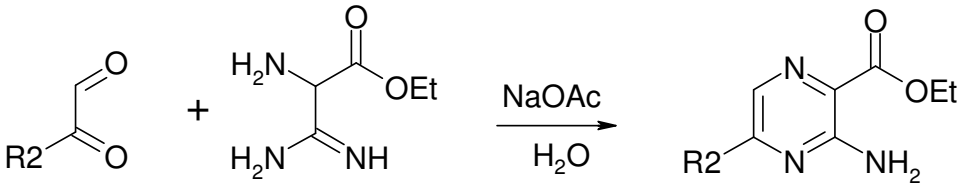


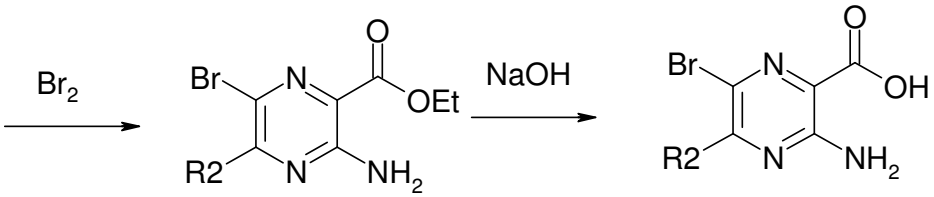
Cuando A es nitrógeno, la fracción de pirazina se puede sintetizar de acuerdo con el esquema general 2 mostrado en seguida.

Esquema 2



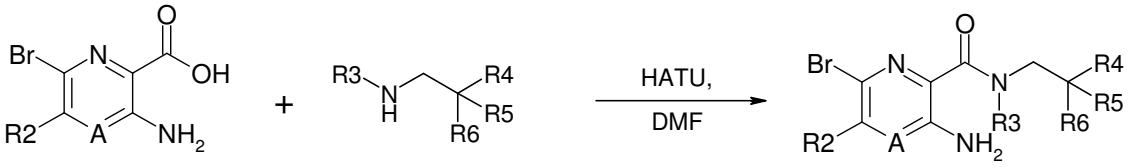
ó





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

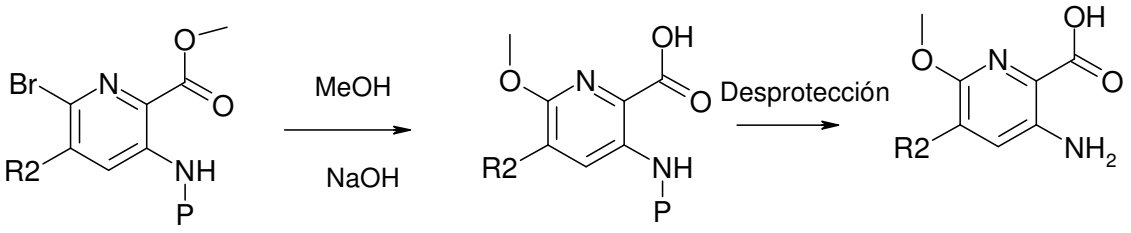
Esquema 3



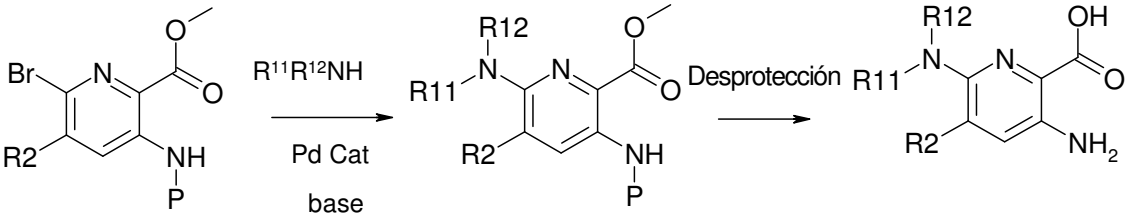
El HATU (hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)--1,1,3,3-tetrametil-uronio/Metanaminio) es un agente de acoplamiento de péptidos. Un experto entendería que posiblemente otros agentes de acoplamiento podrían funcionar. El grupo halógeno en los esquemas anteriores puede ser reemplazado con otros grupos

mediante la selección del nucleófilo y el catalizador apropiados. Se puede requerir la protección del grupo arilo NH_2, y está representado por P. Los siguientes esquemas 4 a 7 son algunos ejemplos representativos.

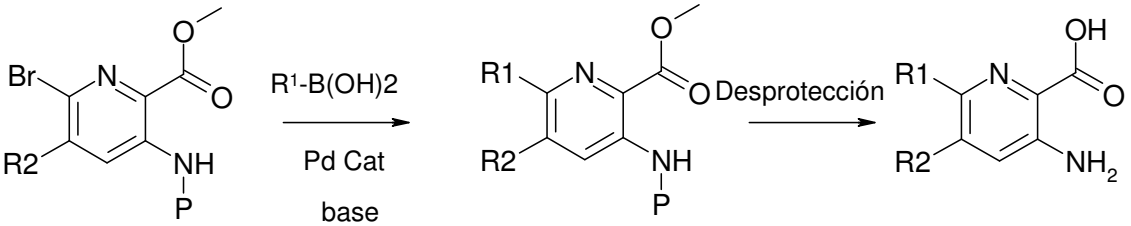
Esquema 4



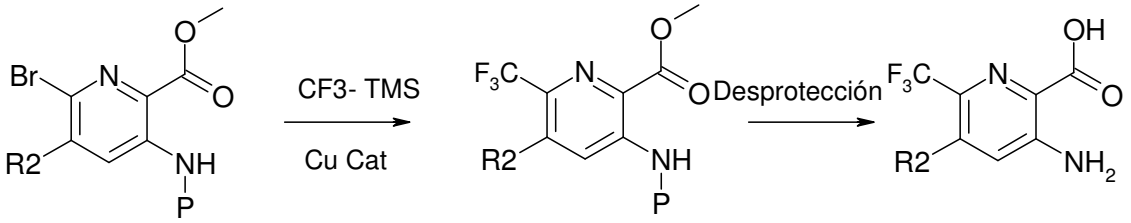
Esquema 5



Esquema 6



Esquema 7



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

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

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

Los compuestos de la fórmula (I), (II), o (III), se pueden

preparar, por ejemplo, empleando las reacciones y técnicas descritas más adelante y en los Ejemplos. Las reacciones se pueden llevar a cabo en un solvente apropiado para los reactivos y materiales empleados, y adecuados para las transformaciones que se estén efectuando. Será entendido por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente sobre la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto algunas veces requerirá de un juicio para modificar el orden de los pasos sintéticos o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro, con el objeto de obtener un compuesto deseado de la invención.

Los diferentes sustituyentes sobre los Intermediarios sintéticos y los productos finales mostrados en los siguientes esquemas de reacción, pueden estar presentes en sus formas completamente elaboradas, con grupos protectores adecuados en donde se requieran, como será entendido por un experto en este campo, o en formas precursoras que posteriormente se puedan elaborar en sus formas finales mediante métodos familiares para un experto en la materia. También se pueden agregar sustituyentes en diferentes etapas a través de toda la secuencia sintética o después de completar la secuencia sintética. En muchos casos, se pueden emplear las manipulaciones de grupos funcionales comúnmente empleadas para transformar un intermediario en otro intermediario, o un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), en otro compuesto de la fórmula (I), (II), o (III). Los ejemplos de estas manipulaciones son la

conversión de un éster o de una cetona hasta un alcohol; la conversión de un éster hasta una cetona; interconversiones de ésteres, ácidos y amidas; alquilación, acilación y sulfonilación de alcoholes y aminas; y muchas otras. También se pueden agregar sustituyentes empleando reacciones comunes, tales como alquilación, acilación, halogenación u oxidación. Estas manipulaciones son bien conocidas en este campo, y muchos trabajos de referencia resumen los procedimientos y métodos para estas manipulaciones. Algunos trabajos de referencia que dan ejemplos y referencias a la literatura primaria de la síntesis orgánica para muchas manipulaciones de grupos funcionales, así como otras transformaciones comúnmente empleadas en la técnica de la síntesis orgánica son *March's Organic Chemistry*, 5a. Edición, Wiley y Chichester, Editores (2001); *Comprehensive Organic Transformations*, Larock, Editor, VCH (1989); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Katritzky y colaboradores, (editores de series), Pergamon (1995); y *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost y Fleming (editores de series), Pergamon (1991). También se reconocerá que otra consideración importante en la planeación de cualquier ruta sintética en este campo, es la elección juiciosa del grupo protector utilizado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Se pueden seleccionar múltiples grupos protectores dentro de la misma molécula, de tal manera que cada uno de estos grupos protectores pueda ser

removido sin la remoción de otros grupos protectores en la misma molécula, o que se puedan remover varios grupos protectores empleando el mismo paso de reacción, dependiendo del resultado deseado. Un informe con autoridad que describe muchas alternativas para el profesional capacitado es Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley and Sons (1999).

Actividad Farmacológica

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

Las enfermedades mediadas por la modulación de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) incluyen las enfermedades asociadas con la regulación de los volúmenes de fluido a través de las membranas epiteliales. Por ejemplo, el volumen del líquido superficial de las vías respiratorias es un regulador clave de la limpieza mucociliar y del mantenimiento de la salud pulmonar. La modulación de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) promoverá

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

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

El asma incluye asma intrínseco (no alérgico) y asma extrínseco (alérgico), asma leve, asma moderado, asma severo, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional, y

asma inducido en seguida de infección bacteriana. También se debe entender que el tratamiento de asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo, de menos de 4 ó 5 años de edad, que exhiban síntomas de jadeo y sean diagnosticados o diagnosticables como "bebés jadeantes", una categoría de paciente establecida de importante preocupación médica y ahora identificada con frecuencia como asmáticos incipientes o en fase temprana. (Para mayor conveniencia, esta condición asmática particular es referida como "síndrome de bebé jadeante").

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

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

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

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune en donde el sistema inmunológico ataca a las glándulas productoras de humedad a través de todo el cuerpo, incluyendo ojos, boca, piel, tejido respiratorio, hígado, vagina, e intestino. Los síntomas incluyen

ojo seco, boca seca, y vagina seca, así como enfermedad pulmonar. La enfermedad también está asociada con artritis reumatoide, lupus sistémico, esclerosis sistémica, y polimiositis/dermatomiositis. Se cree que el tráfico defectuoso de proteína provoca la enfermedad, para cuyo tratamiento las opciones son limitadas. Los moduladores de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) pueden hidratar los diferentes órganos afectados por la enfermedad, y pueden ayudar a aliviar los síntomas asociados.

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

Los moduladores de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), incluyendo los compuestos de la fórmula (I), también son útiles como co-agentes

terapéuticos para utilizarse en combinación con otras sustancias de fármaco, tales como sustancias de fármaco anti-inflamatorias, broncodilatadoras, anti-histamínicas, o anti-tusivas, en particular en el tratamiento de fibrosis quística o enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, tales como aquéllas mencionadas anteriormente en la presente, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos, o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de estos fármacos.

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

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

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

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

Otras combinaciones útiles de los moduladores de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) con fármacos anti-inflamatorios son aquéllas con antagonistas de los receptores de quimiocina, por ejemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, en particular los antagonistas de CCR-5, tales como los antagonistas Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D; los antagonistas Takeda, tales como cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metil-fenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]-carbonil]-amino]-fenil]-metil]-tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-aminio (TAK-770); y los antagonistas de CCR-5 descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número USP 6,166,037 (en particular en las reivindicaciones 18 y 19), y en las Publicaciones Internacionales Números WO 00/66558 (en particular en la reivindicación 8), WO 00/66559 (en particular en la reivindicación 9), WO 04/018425 y WO 04/026873.

Los fármacos anti-inflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular, glucocorticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona, o los esteroides descritos en

las Publicaciones Internacionales Números WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (en especial aquéllos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas del receptor glucocorticoide no esteroideos, tales como aquéllos descritos en las Patentes Números DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 y WO 04/26248; antagonistas de LTD4, tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4, tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y los que se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO 04/037805; antagonistas del receptor de adenosina A2B, tales

como aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 02/42298; y agonistas del adreno-receptor beta-2, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, y en especial, formoterol, carmoterol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula (I) de la Publicación Internacional Número WO 0075114, cuyo documento se incorpora a la presente como referencia, de preferencia los compuestos de los Ejemplos del mismo, en especial indacaterol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula (I) de la Publicación Internacional Número WO 04/16601, y también los compuestos de las Patentes Números EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, USP 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/108765 y WO 04/108676.

Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen a los agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato, pero también aquéllos descritos en las Patentes Números EP 424021, USP 3,714,357, USP 5,171,744,

WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 y WO 04/05285.

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

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

De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona, como un aspecto adicional, un método para el tratamiento de una condición que responda a la modulación de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), por ejemplo, las enfermedades asociadas con la regulación de los volúmenes de fluido a través de las membranas epiteliales, en particular una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, el cual comprende administrar a un sujeto, en particular a un sujeto

humano, que lo necesite, un compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

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

Los agentes de la invención se pueden administrar por cualquier vía apropiada, por ejemplo, oralmente, por ejemplo, en la forma de una tableta o cápsula; parenteralmente, por ejemplo, intravenosamente; mediante inhalación, por ejemplo, en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias; intranasalmente, por ejemplo, en el tratamiento de rinitis alérgica; tópicamente a la piel; o rectalmente. En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (I), en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. La composición puede contener un agente co-terapéutico, tal como un fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador, anti-histamínico, o anti-tusivo como se describe anteriormente en la presente. Estas

composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el campo galénico. Por consiguiente, las formas de dosificación oral pueden incluir tabletas y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles, o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo, parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender formulaciones en aerosol u otras formulaciones atomizables, o formulaciones en polvo seco.

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

sea disuelto o suspendido en un vehículo que contenga agua, un co-solvente, tal como etanol o propilenglicol, y un estabilizante, el cual puede ser un tensoactivo.

Otros aspectos de la invención incluyen:

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

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

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

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

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

Uso Farmacéutico y Ensayo

Los compuestos de la fórmula (I), (II) o (III), y sus sales

farmacéuticamente aceptables, referidos posteriormente en la presente de una manera alternativa como los "agentes de la invención", son útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos son moduladores de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) adecuados, y se pueden probar en los siguientes ensayos.

Ensayo de potencial de membrana

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

El ensayo de potencial de membrana óptica utiliza un tinte potenciométrico negativamente cargado, tal como el tinte de potencial de membrana de FLIPR (FMP) (véase Baxter DF, Kirk M, Garcia AF, Raimondi A, Holmqvist MH, Flint KK, Bojanic D, Distefano PS, Curtis R, Xie Y. 'A novel membrane potential-sensitive fluorescent dye improves cell-based assays for ion channels.' J Biomol Screen. Febrero de 2002; 7(1): 79-85), el cual, cuando es extracelular, se enlaza a un agente apagador. Después de la despolarización celular, el tinte negativamente cargado se re-distribuye hacia el compartimiento intracelular, desenlazándose del agente apagador impermeante de membrana, proporcionando un aumento en la fluorescencia. Este cambio en la fluorescencia es

proporcional al cambio en el potencial transmembrana que puede resultar de la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR). Los cambios en la fluorescencia se pueden monitorear en tiempo real mediante un detector de fluorescencia apropiadamente equipado, tal como el FLIPR (lector de placas de imágenes fluorométricas) en placas de microtitulación de 96 ó 384 pozos.

Cultivo celular:

Se utilizaron células de ovario de hámster chino (CHO) que expresaban establemente el canal de ΔF508-CFTR para los experimentos del potencial de membrana. Las células se mantuvieron a 37°C en CO_2 al 5 por ciento por volumen/volumen, con el 100 por ciento de humedad, en medio de Eagle Modificado (MEM) complementado con suero fetal de becerro al 8 por ciento por volumen/volumen, 100 microgramos/mililitro de metotrexato, y 100 Unidades/mililitro de penicilina/estreptomicina. Las células se cultivaron en matraces de cultivo de tejido de 225 cm^2. Para los ensayos de potencial de membrana, las células se sembraron en placas de 96 pozos a 40,000 células por pozo, se les permitió adherirse, y entonces se mantuvieron a 26°C durante 48 horas con el objeto de facilitar la inserción del canal.

Ensayo de potenciador:

El ensayo de rastreo de potencial de membrana utilizó una solución extracelular que contenía ion de cloruro bajo (aproximadamente 5 mM) combinado con un protocolo de doble

adición. La primera adición fue del regulador con o sin el compuesto de prueba, seguida, 5 minutos después, por una adición de forskolina (de 1 a 20 μM) - este protocolo favorece el máximo eflujo de cloruro en respuesta la activación del ΔF508-CFTR. El eflujo de ion de cloruro mediado por ΔF508-CFTR conduce a una despolarización de la membrana, la cual se monitorea ópticamente mediante el tinte FMP.

Soluciones:

Extracelular de cloruro bajo (mM): gluconato de sodio 120, $CaCl_2$ 1.2, KH_2PO_4 3.3, K_2HPO_4 0.8, $MgCl_2$ 1.2, D-glucosa 10.0, HEPES 20.0, pH de 7.4 con NaOH.

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

Ensayo IonWorks Quattro:

La actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) también se puede cuantificar electro-fisiológicamente utilizando la configuración de célula entera de la técnica de sujetador de parche (Hamill y colaboradores, Pflugers Archive 1981). Este ensayo mide directamente las corrientes asociadas con el flujo de cloruro a través de los canales reguladores de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), mientras que mantiene o ajusta el voltaje transmembrana. Este ensayo puede utilizar ya sea micropipetas de vidrio individuales, o

bien arreglos planos paralelos para medir la actividad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) a partir de lo0s sistemas celulares nativos o recombinantes. Las corrientes medidas utilizando arreglos planos paralelos se pueden cuantificar utilizando un instrumento apropiadamente equipado, tal como el IonWorks Quattro (Molecular Devices) o el Qpatch (Sophion). El sistema Quattro puede medir las corrientes del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) a partir de ya sea una sola célula por pozo de registro (configuración HT), o de una manera alternativa, a partir de una población de 64 células por pozo (Population Patch Clamp [Sujetador de Parche de Población] PPC) (Finkel A, Wittel A, Yang N, Handran S, Hughes J, Costantin J. 'Population patch clamp improves data consistency and success rates in the measurement of ionic currents'. J Biomol Screen. Agosto de 2006; 11(5): 488-96).

Cultivo celular:

Se utilizaron células de ovario de hámster chino (CHO) que expresaban establemente el canal de ΔF508-CFTR para los experimentos con IonWorks Quattro. Las células se mantuvieron a 37°C en CO_2 al 5 por ciento por volumen/volumen, con el 100 por ciento de humedad, en D-MEM complementado con suero fetal de becerro (FCS) al 10 por ciento (volumen/volumen), 100 Unidades/mililitro de Penicilina/Estreptomicina, NEAA al 1 por ciento (volumen/volumen), 1 miligramo/mililitro de Zeocina, y 500 micro-gramos/mililitro de Higromicina B. Para los experimentos, las células

se cultivaron en matraces de cultivo de tejido de 225 cm^2 hasta casi la confluencia, y entonces se cultivaron a 26°C durante 48 a 72 horas con el objeto de facilitar la inserción del canal. Las células se removieron del matraz, y se volvieron a suspender en ya sea la solución de registro extracelular para su experimentación inmediata, o de una manera alternativa, en el medio de cultivo complementado con sulfóxido de dimetilo al 10 por ciento por volumen/volumen, y se congelaron a -80°C como alícuotas de 1 a 2 mililitros para utilizarse en una fecha posterior.

Ensayo de potenciador:

Las células, en una densidad de 1.5 a 3 millones por mililitro, se colocaron en el sistema Quattro, se agregaron al arreglo de parche plano, y se dejaron establecer los sellos durante 5 a 10 minutos. Después de evaluar las resistencias de los sellos (comúnmente >50 MΩ), se obtuvo el acceso a la célula entera mediante una perforación con 100 microgramos/mililitro de anfotericina B. Las corrientes de la línea base se midieron mediante una exploración previa del compuesto obtenida mediante la aplicación de una rampa de voltaje desde -100 hasta +100 mV. Esto fue seguido por la adición de ya sea el regulador o bien el compuesto de prueba diluido en la solución extracelular complementada con forskolina 20 µM, a cada uno de los 384 pozos del arreglo de parche plano. Después del paso de incubación (de 5 a 20 minutos), se midieron nuevamente las corrientes posteriores al compuesto, mediante la aplicación de una rampa de voltaje desde

-100 hasta +100 mV. La diferencia en las corrientes entre las exploraciones antes y después del compuesto, definió la eficacia de la potenciación del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR).

Soluciones:

Solución extracelular (ECS) **:** NaCl 145 mM, CsCl 4 mM, D-glucosa 5 mM, TES 10 mM, $CaCl_2$ 1 mM, $MgCl_2$ 1 mM, pH de 7.4, NaOH.

Regulador intracelular (ICS): ácido L-aspártico 113 mM, CsOH 113 mM, CsCl 27 mM, NaCl 1 mM, $MgCl_2$ 1 mM, EGTA 1 mM, TES 10 mM. pH de 7.2, con CsOH. Se esterilizó en filtro antes de usarse.

Ensayo de transporte de iones:

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

Cultivo celular:

Las células FRT que expresaban establemente ΔF508-CFTR se cultivaron sobre plástico en el medio F-12 modificado por Coon complementado con $NaHCO_3$ 32 mM, suero bovino fetal al 10 por ciento por volumen/volumen, L-glutamina 2 mM, 100 Unidades/mililitro de penicilina, 100 microgramos/mililitro de estreptomicina, y 30 microgramos/mililitro de higromicina B como el medio de cultivo. Para los experimentos de la cámara de Ussing, las células se cultivaron como el epitelio polarizado sobre los insertos de soporte permeables Snapwell (500,000 células/inserto en el medio de cultivo), y se cultivaron durante 7 a 9 días. Los insertos se alimentaron con el medio de cultivo F-12 modificado por Coon fresco cada 48 horas, y 24 horas antes del experimento en la cámara de Ussing. Para aumentar la expresión de proteína de ΔF508-CFTR en la superficie celular, las placas se incubaron a 27°C durante 48 horas antes de llevar a cabo un experimento de la cámara de Ussing.

Ensayo de potenciador:

Se utilizaron células epiteliales de tiroides de rata de Fischer (FRT), que expresaban establemente el ΔF508-CFTR humano, como los cultivos de monocapa sobre soportes permeables. La corriente de Cl^- se midió utilizando la técnica de corriente de corto circuito, bajo un gradiente de Cl^- basolateral a apical impuesto en las cámaras de Ussing. Para medir las corrientes de Cl^- estables, las células epiteliales de tiroides de rata de Fischer (FRT) se cultivaron durante 48 horas a 27°C para facilitar la inserción del ΔF508-CFTR en la

membrana de plasma. Los estudios de la cámara de Ussing se condujeron de la misma manera a 27°C . Bajo estas condiciones, se pudieron cuantificar los efectos de las adiciones acumulativas de los compuestos de prueba sobre las corrientes de ΔF508-CFTR, con los puntos finales tanto de potencia como de eficacia. Los compuestos se agregaron a los lados tanto apical como basolateral después de la adición de forskolina 10 μM. La eficacia de los compuestos se comparó con la de un potenciador conocido, tal como gensiteína.

Soluciones:

Solución de Ringer Basolateral (mM): NaCl 126, $NaHCO_3$ 24, KH_2PO_4 0.38, K_2HPO_4 2.13, $MgSO_4$ 1, $CaCl_2$ 1, y glucosa 10.

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

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

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

Tabla 1

Ejemplo No.	EC_{50} µM	Ejemplo No.	EC_{50}
2	0.015	9	0.090
3	0.055	10	0.112
4	0.076	11	0.037
5	0.05	12	0.035
6	0.426	14	0.115
7	0.040	15	0.051
8	0.060	16	0.008
		17	0.010

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Condiciones generales:

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

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

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

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

abreviaturas empleadas son las convencionales en la materia. Si no se definen, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

Abreviaturas:

ap	aparente
ATP	5'-trifosfato de adenosina
BINAP	2,2'-bis-(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo racémico
BOC	terbutil-carboxilo
br	amplia
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DCM	dicloro-metano
DIEA	dietil-isopropil-amina
DIPEA	di-isopropil-etil-amina
DMF	N,N-dimetil-formamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DTT	ditioeritritol
ESI	ionización por electroaspersión
EtOAc	acetato de etilo
eq	equivalente
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio

HPLC	cromatografía de líquidos a alta presión
IR	espectroscopía infrarroja
LCMS	cromatografía de líquidos y espectrometría de masas
MeOH	metanol
MS	espectrometría de masas
MW	microondas
m	multiplete
min	minutos
ml	mililitro(s)
m/z	proporción de la masa a la carga
RMN	resonancia magnética nuclear
ppm	partes por millón
PS	soportado por polímero
rac	racémico
RT	temperatura ambiente
Rt	tiempo de retención
s	singulete
SCX-2	intercambio de catión fuerte (por ejemplo, columnas Isolute® SCX-2 de Biotage)
t	triplete
TEA	trietil-amina
TFA	ácido trifluoro-acético
THF	tetrahidrofurano

Haciendo referencia a los siguientes Ejemplos, los compuestos

de las modalidades preferidas se sintetizaron empleando los métodos descritos en la presente, u otros métodos que son conocidos en la materia.

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

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

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

Método 10minLC_v001

Columna: Waters BEH C18, 100 x 2.1 milímetros, 1.7 micras.

Temperatura de la Columna: 50 °C

Eluyentes: A: H_2O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento.

Velocidad de flujo: 0.7 mililitros/minuto.

Gradiente: 0.25 minutos con el 5 por ciento de B; del 5 por ciento al 95 por ciento de B en 7.75 minutos, 1.00 minutos con el 95 por ciento de B.

Método 10minLC_v002

Columna: Waters BEH C18, 50 x 2.1 milímetros, 1.7 micras.

Temperatura de la columna: 50°C

Eluyentes: A: H_2O, B: metanol, ambos conteniendo ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento.

Velocidad de flujo: 0.8 mililitros/minuto.

Gradiente: 0.20 minutos con el 5 por ciento de B; del 5 por ciento al 95 por ciento de B en 7.80 minutos, 1.00 minutos con el 95 por ciento de B.

Método 10minLC_v003

Columna: Waters BEH C18, 50 x 2.1 milímetros, 1.7 micras.

Temperatura de la columna: 50°C

Eluyentes: A: H_2O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo ácido trifluoro-acético al

0.1 por ciento.

Velocidad de flujo: 0.8 mililitros/minuto.

Gradiente: 0.20 minutos con el 5 por ciento de B; del 5 por ciento al 95 por ciento de B en 7.80 minutos, 1.00 minutos con el 95 por ciento de B.

Método 2minLC_v001

Columna Waters BEH C18, 100 x 2.1 milímetros, 1.7 micras.

Temperatura de la columna: 50°C

Eluyentes: A: H_2O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento.

Velocidad de flujo: 0.7 mililitros/minuto.

Gradiente: 0.25 minutos con el 5 por ciento de B; del 5 por ciento al 95 por ciento de B en 1.00 minutos, 0.25 minutos con el 95 por ciento de B.

Método 2minLC_v002

Columna: Waters BEH C18, 50 x 2.1 milímetros, 1.7 micras.

Temperatura de la columna: 50°C

Eluyentes: A: H_2O, B: metanol, ambos conteniendo ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento.

Velocidad de flujo: 0.8 mililitros/minuto.

Gradiente: 0.20 minutos con el 5 por ciento de B; del 5 por ciento al 95 por ciento de B en 1.30 minutos, 0.25 minutos con el 95 por ciento de B.

Método 2minLC_v003

Columna: Waters BEH C18, 50 x 2.1 milímetros, 1.7 micras.

Temperatura de la columna: 50°C

Eluyentes: A: H_2O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento.

Velocidad de flujo: 0.8 mililitros/minuto.

Gradiente: 0.20 minutos con el 5 por ciento de B; del 5 por ciento al 95 por ciento de B en 1.30 minutos, 0.25 minutos con el 95 por ciento de B.

Método 10minC18

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

Temperatura de la columna: 50°C

Eluyentes: A: H_2O, B: Metanol, ácido fórmico al 0.1 por ciento.

Velocidad de flujo: 1 mililitro/minuto.

Gradiente: 0.00 minutos con el 0 por ciento de B, 10.00 minutos con el 95 por ciento de B.

Método AD25IPA_DEA

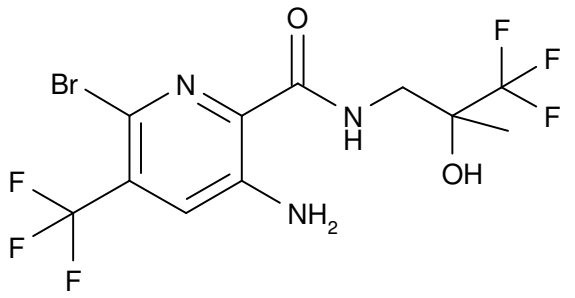
Fase móvil:	25 por ciento de isopropanol + DEA al 0.1 por ciento por volumen/volumen / 75 por ciento de CO_2.
Columna:	Chiralpak AD-H, 250 x 10 milímetros de diámetro interno, 5 micras.
Detección:	UV aproximadamente 220 nanómetros.
Velocidad de flujo:	10 mililitros/minuto.

Los compuestos de ejemplo de la presente invención incluyen:

Preparación de los Compuestos Finales

Ejemplo 1.0

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

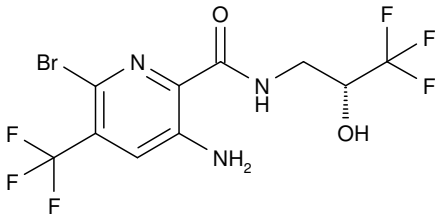
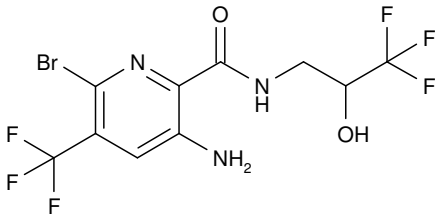


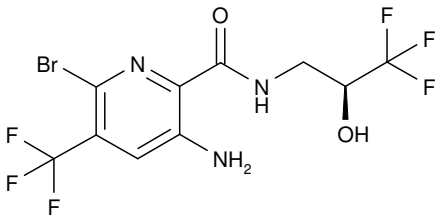
El ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Intermediario A) (397 miligramos, 1.392 milimoles), clorhidrato de 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol (250 miligramos, 1.392 milimoles), y HATU (529 miligramos, 1.392 milimoles), se disolvieron en

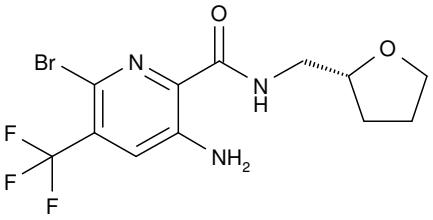
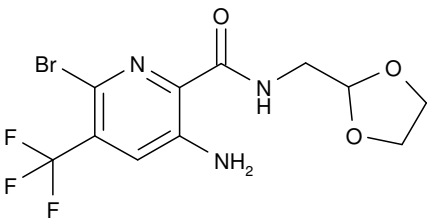
N,N-dimetil-formamida (10 mililitros), y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 minutos. Se agregó 4-metil-morfolina (0.413 mililitros, 4.18 milimoles), y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/agua (100 mililitros), y se extrajo con EtOAc (250 mililitros). El extracto orgánico se lavó con una solución saturada de NH_4Cl (aproximadamente 50 mililitros), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró al vacío, para dar un aceite color café pálido. El aceite se disolvió en $CHCl_3$ (aproximadamente 3 mililitros), y se cargó sobre una columna ISCO 24g (sílice) eluyendo con iso-hexano:EtOAc, para proporcionar el producto del título; LC-MS Rt = 1.46 minutos; $[M+H]^+$ 410.1, Método 2minLC_v002. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.30 (NH, t), 7.72 (1H, s), 7.29 (NH2, b s), 6.28 (OH, s), 3.68 (1H, dd), 3.47 (1H, dd), 1.24 (3H, s). $^{19F\ RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ -62.71 (CF3, s),-80.48 (CF3, s).

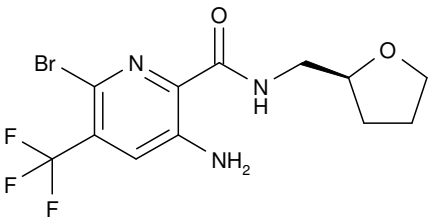
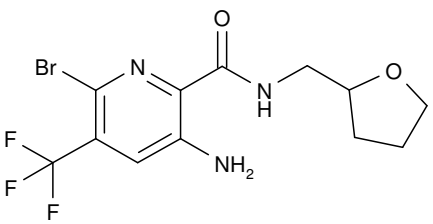
Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 2) se prepararon mediante un método similar a aquél del Ejemplo 1 a partir del compuesto de partida y la amina apropiados. Los enantiómeros individuales se prepararon utilizando aminas quirales o por medio de la separación del producto mediante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

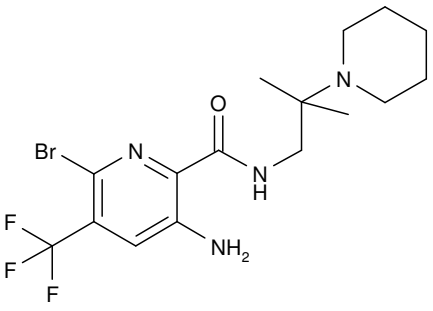
Tabla 2

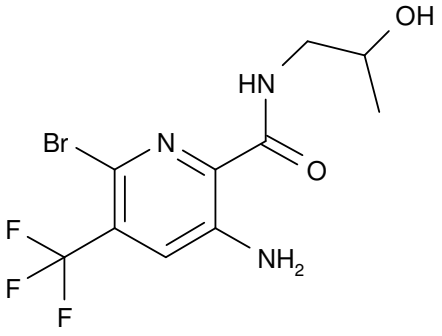
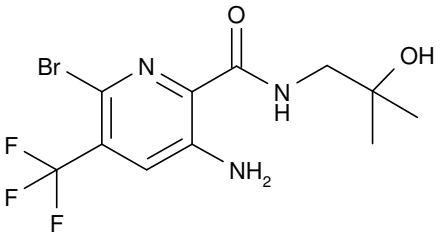
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
1.1		((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Separada mediante SFC, segundo pico eluido)	Rt 3.26 minutos; Método = AD25IPA_DEA ^1H RMN (DMSO) δ 3.4 (1H, m), 3.6 (1H, m), 4.3 (1H, m), 6.5 (1H, s), 7.3 (2H, s), 7.7 (1H, s), 8.6 (1H, t),
1.2		(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-	Rt 1.42 minutos; $[M+H]^+$ 398 Método : 2minLC_v002 ^1H RMN (DMSO) δ 3.4 (1H, m), 3.6 (1H, m), 4.3 (1H,

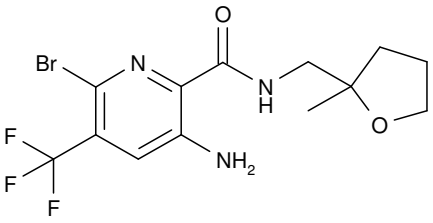
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
		carboxílico (Racemato)	m), 6.5 (1H, d), 7.3 (2H, s), 7.7 (1H, s), 8.6 (1H, t),
1.3		((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico Preparada utilizando (S)-3-amino-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol	Rt 1.41 minutos; $[M+H]^+$ 398 Método : 2minLC_v002 ^1H RMN (DMSO) δ 3.4 (1H, m), 3.6 (1H, m), 4.3 (1H, m), 6.5 (1H, d), 7.3, (2H, s), 7.7 (1H, s), 8.6 (1H, t)

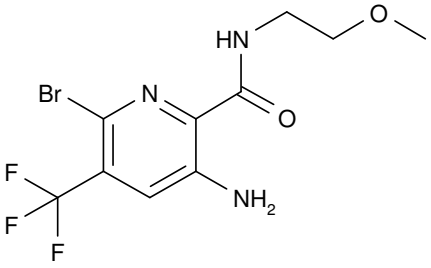
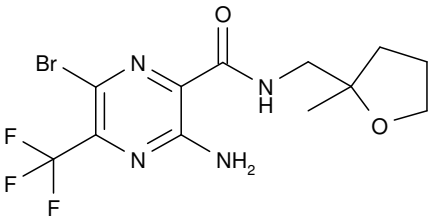
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
1.4		[(R)-1-(tetrahidrofuran-2-il)-metil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico Preparada utilizando (R)-(-)-tetrahidro-furfuril-amina	Rt 1.51 minutos; $[M+H]^+$ 370 Método : 2minLC_v002 ^1H RMN (DMSO) δ 1.6 (1H, m), 1.9, (3H, m), 3.4, (2H, m), 3.7, (1H, m), 3.8, (1H, m), 4.1, (1H, m), 7.3, (2H, s), 7.7, (1H, s), 8.4, (1H, t)
1.5		([1,3]-dioxolan-2-il-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 1.42 minutos; $[M+H]^+$ 370 Método : 2minLC_v002 ^1H RMN (DMSO) δ3.4, (2H, t), 3.8, (2H, m), 3.9, (2H, m), 5.0, (1H, t),

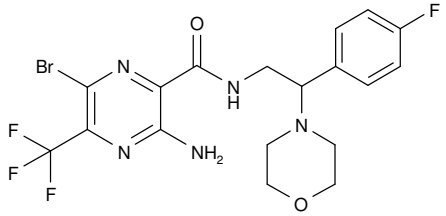
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
			7.3, (2H, br), 7.7, (1H, s), 8.4, (1H, t),
1.6		[(S)-1-(tetrahidrofuran-2-il)-metil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico Preparada utilizando (S)-(+)-tetrahidro-furfuril-amina	Rt 1.52 minutos; $[M+H]^+$ 370 Método : 2minLC_v002. ^1H RMN (DMSO) 1.6, (1H, m), 1.9, (3H, m), 3.3, (2H, m), 3.6, (1H, m), 3.8, (1H, m), 4.0, (1H, m), 7.4, (2H, s), 7.7, (1H, s), 8.4, (1H, d)
1.7		(tetrahidrofuran-2-il-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-	Rt 1.49 minutos; $[M+H]^+$ 368 Método : 2minLC_v002.

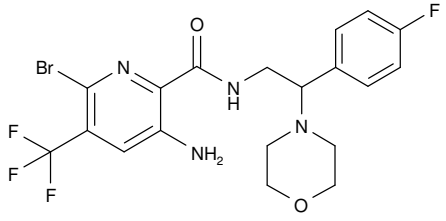
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
		5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	^1H RMN (DMSO) δ1.55, (1H, m), 1.8, (3H, m), 3.3, (2H, m), 3.6, (1H, m), 3.8, (1H, m), 4.0, (1H, m), 7.3, (2H, s), 7.7, (1H, s), 8.4, (1H, t)
1.8		(2-metil-2-piperidin-1-il-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 1.14 minutos; $[M+H]^+$ 423 Método : 2minLC_v002 ^1H RMN (DMSO) δ 1.3, (6H, s), 1.4, (1H, m), 1.7, (3H, m), 1.9, (2H, m), 2.9, (2H, m), 3.6, (2H, m), 3.7, (2H, m), 7.3, (2H, s), 7.7, (1H, s), 8.7, (1H, t)

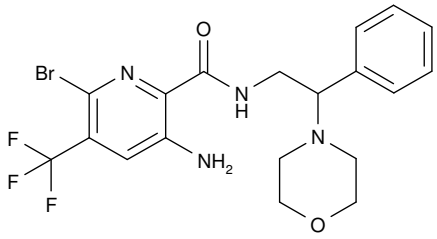
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
1.9		(2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 4.06 minutos; $[M+H]^+$ 344. Método : 10minLC_v002 ^1H RMN. ([400MHz], [DMSO-d_6]) δ 8.30 (1H, t), 7.69 (1H, s), 7.28 (2H, br s), 4.84 (1H, d), 3.78 (1H, m), 3.29 (1H, m), 3.14 (1H, m), 1.05 (3H, d).
1.10		(2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 4.35 minutos; $[M+H]^+$ 338. Método : 10minLC_v002 ^1H RMN. ([400MHz], [DMSO-d_6]) δ 8.14 (1H, t), 7.70 (1H,

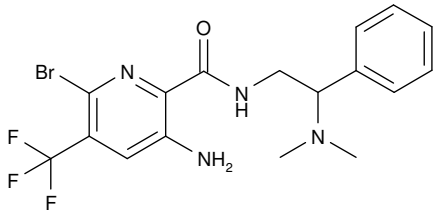
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
			s), 7.29 (2H, br s), 4.70 (1H, s), 3.24 (1H, d), 1.10 (6H, s).
1.11		(2-metil-tetrahidrofuran-2-il-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 1.53 minutos; $[M+H]^+$ 384 Método : 2minLC_v002. ^1H RMN. ([400MHz], [DMSO-d_6]) δ 8.12 (1H, t), 7.70 (1H, s), 7.28 (2H, br s), 3.76 (2H, t), 3.33 (2H, d), 1.88 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.13 (3H, s).

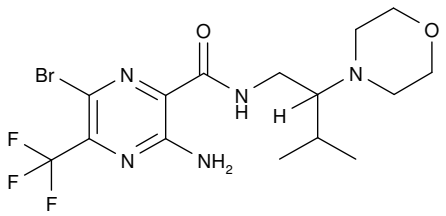
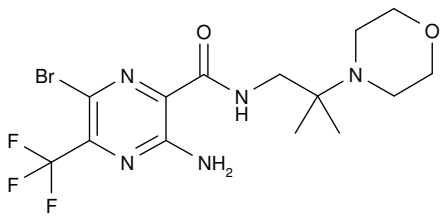
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
1.12		(2-metoxi-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 1.43 minutos; $[M+H]^+$ 342; Método : 2minLC_v002. ^1H RMN. ([400MHz], [DMSO-d_6]) δ: 8.41 (1H, t), 7.69 (1H, s), 7.28 (2H, br s), 3.44 (4H, m), 3.27 (3H, s).
1.13		(2-metil-tetrahidrofuran-2-il-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico	Rt 1.52 minutos; $[M+H]^+$ 385; Método : 2minLC_v002. ^1H RMN. ([400MHz], [DMSO-d_6]) δ: 8.35 (1H, t), 8.09 (2H, br s), 3.76 (2H, t), 3.34 (2H, d), 1.86

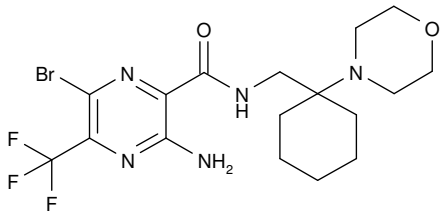
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
			(3H, m), 1.58 (1H, m), 1.13 (3H, s).
1.14		[2-(4-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico	Rt 4.29 minutos; $[M+H]^+$ 492. Método : 10minLC_v002 . ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H 7.61-7.64 (2H, m, 2 x Ar'H (sistema AA'BB'X)), 7.28-7.32 (2H, m, 2 x Ar'H (sistema AA'BB'X)), 4.65-4.73 (1H, br m, $NHCH_AH_BC\underline{H_X}N$ (Ar')), 4.31 (1H, dd_{ABX}, J = 6.5/14.4Hz, $NHC\underline{H_A}H_BCH_XN$ (Ar')), 3.70-4.14

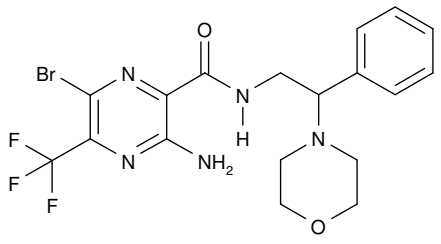
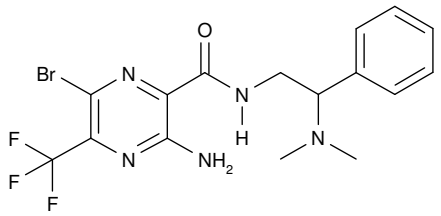
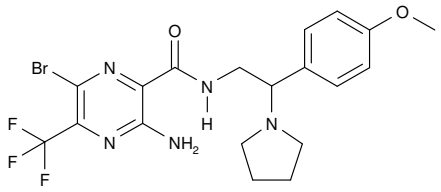
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
			(6H, m, NHC$\underline{H_A}$H$_B$CH$_X$N (Ar') + 5 x morfolina CH), 3.00-3.30 (3H, m, 3 x morfolina CH).
1.15		[2-(4-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 4.39 minutos; $[M+H]^+$ 491 Método : 10minLC_v002 . ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ_H 8.37-8.38 (1H, m, ArC(O)N$\underline{H}$CH$_2$), 7.68 (1H, s, ArH-1), 7.35 (2H, m (sistema AA'BB'X), 2 x Ar'H-2), 7.17-7.25 (4H, br s + m (sistema

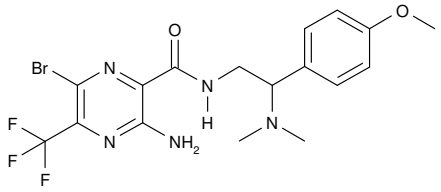
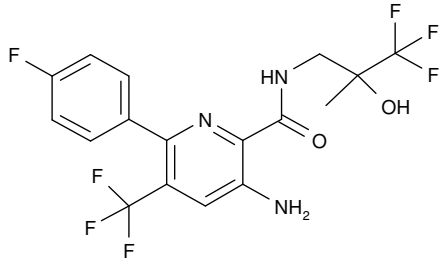
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
			AA'BB'X), $ArNH_2$ + 2 x Ar'H-3), 3.73-3.81 (2H, m, $NHC\underline{H_A}H_BCH(N)Ar'$ + $NHCH_AH_BC\underline{H}(N)Ar'$), 3.53-3.58 (5H, morfolina 2 x CH_2 + $NHCH_A\underline{H_B}CH(N)Ar'$), 2.34-2.43 (4H, m, 2 x morfolina CH_2).
1.16		(2-morfolin-4-il-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 4.20 minutos; $[M+H]^+$ 473 Método 10minLC_v002. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (1H, s amplia), 7.70 (1H, s), 7.32 (7H, m

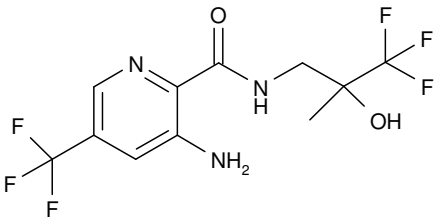
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
			amplia), 3.75 (2H, m amplia), 3.59 (4H, amplia), 2.40 (2H, amplia), 2.30 (2H, amplia).
1.17		(2-dimetil-amino-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 4.25 minutos; $[M+H]^+$ 431; Método; 10minLC_v002. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (1H, s), 8.72 (1H, t), 7.71 (1H, s), 7.60 (2H, s amplia), 7.50 (3H, s amplia) 7.30 (2H, s amplia), 4.67 (1H, m), 4.19 (1H, quinteto), 3.83 (m), 2.80 (3H, d),

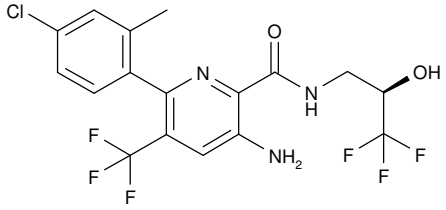
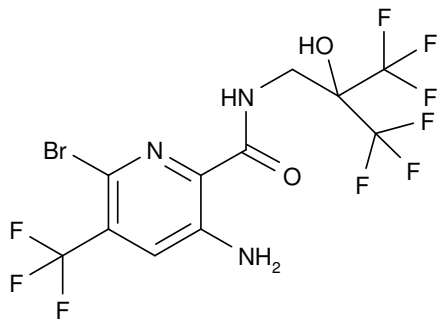
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
			2.61 (3H, d).
1.18		(3-metil-2-morfolin-4-il-butil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico	Rt 3.39 minutos; $[M+H]^+$ 442. Método 10minLC_v002. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (1H, s), 9.10 (1H, s), 8.12 (2H, s), 4.00-3.20 (12H, amplia), 1.10 (3H, amplia), 1.00 (3H, amplia).
1.19		(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-	Rt 2.83 minutos; $[M+H]^+$ 428; Método 10minLC_v002. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (1H, s), 8.95

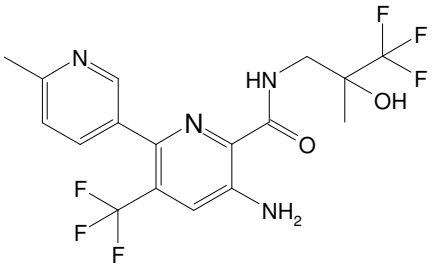
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
		carboxílico	(1H, s), 8.10 (2H, s), 4.04 (2H, d), 3.75 (2H, t), 3.60 (4H + señal de agua amplia debajo), 3.20 (2H, q), 1.35 (6H, s).
1.20		(1-morfolin-4-il-ciclohexil-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico	Rt 3.59 minutos; $[M+H]^+$ 466. Método 10minLC_v002. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (1H, amplia), 8.90 (1H, amplia), 8.10 (1H, s), 4.02 – 3.35 (20H, muy amplia)

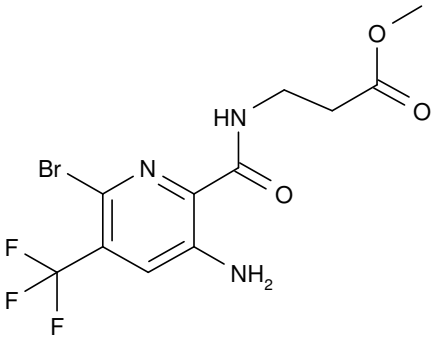
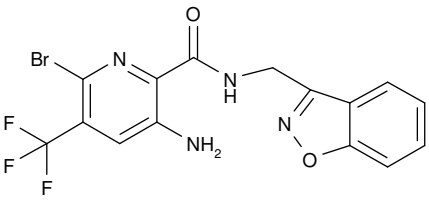
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
1.21		(2-morfolin-4-il-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico	Rt 6.09 minutos; $[M+H]^+$ 474 Método 10minC18
1.22		(2-dimetil-amino-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico	Rt 5.42 minutos; $[M+H]^+$ 432 Método 10minC18
1.23		[2-(4-metoxi-fenil)-2-pirrolidin-1-il-etil]-amida del	Rt 5.64 minutos; $[M+H]^+$ 488 Método 10minC18

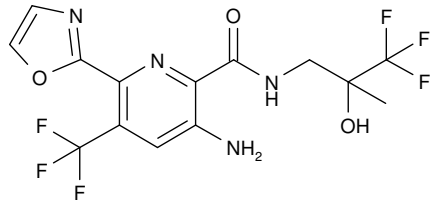
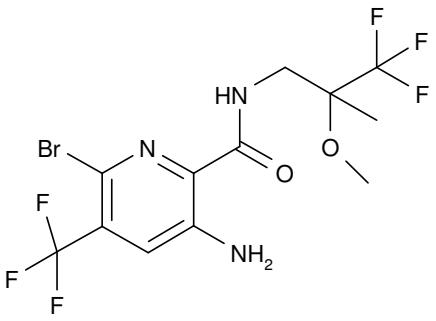
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
		ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico	
1.24		[2-dimetil-amino-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico	Rt 5.51 minutos; $[M+H]^+$ 462; Método 10minC18
1.25		(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-	Rt 5.41 minutos; $[M+H]^+$ 426; Método 10minLC_v002. ^1H RMN δ 8.42 (1H, m),

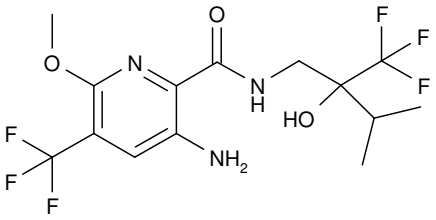
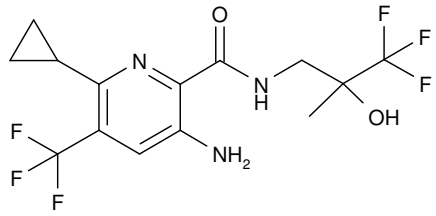
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
		trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	7.72 (1H, s), 7.5 (2H, m), 7.3 (2H, t), 7.22 (2H, br s), 6.24 (1H, s), 3.68 (1H, m), 3.46 (1H, m), 1.24 (3H, s)
1.26		(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 4.18 minutos; $[M+H]^+$ 332; Método 10minLC_v002. ^1H RMN δ 8.58 (1H, t), 8.1 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.2 (2H, br s), 6.29 (1H, s), 3.61 – 3.7 (1H, m), 3.42 – 3.5 (1H, m), 1.26 (3H, s).

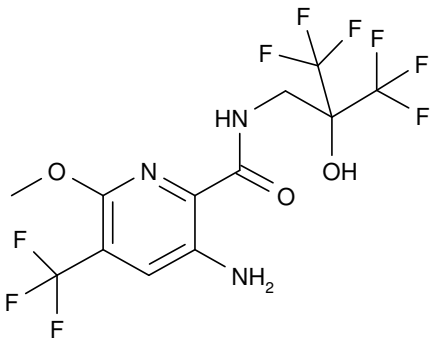
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
1.27		((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(4-cloro-2-metil-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico Preparada utilizando (R)-3-amino-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol	Rt 1.59 minutos; $[M+H]^+$ 442 Método : 2minLC_v002. ^1H RMN. ([400MHz], [DMSO-d_6]) δ 8.54 (1H, br), 7.69 (1H, s), 7.41 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.24 (2H, br s), 7.20 (1H, d), 6.40 (1H, br), 4.19 (1H, m), 3.54 (1H, m), 3.36 (1H, m), 2.01 (3H, s).
1.28		(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-trifluoro-metil-propil)-amida del ácido 3-	Rt 1.59 minutos; $[M+H]^+$ 466; Método 2minLC_v002. ^1H RMN

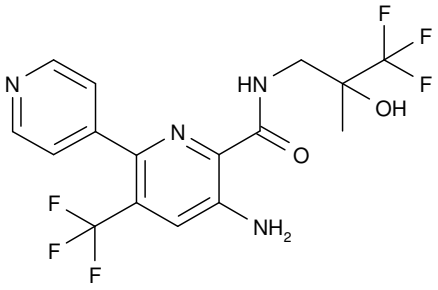
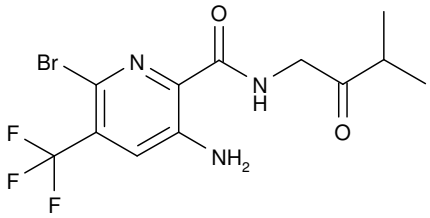
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
		amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (1H, t), 8.30 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.30 (2H, s), 4.00 (2H, d)
1.29		(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-amino-6'-metil-3-trifluoro-metil-[2,3']-bipiridinil-6-carboxílico	Rt 1.16 minutos; $[M+H]^+$ 423; Método 2minLC_v002. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (1H, d), 8.45 (1H, t), 7.75 (1H, d), 7.71 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.25 (2H, s), 6.21 (1H, s), 3.69 (1H, dd), 3.42 (1H, dd), 2.54 (3H, s), 1.22 (3H, s).

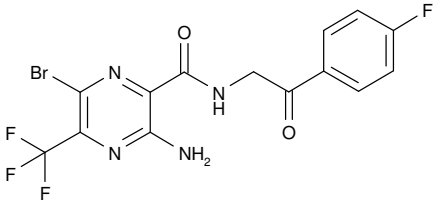
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
1.30		3-(3-amino-6-bromo-5-(trifluoro-metil)-picolinamido)-propanoato de metilo.	Rt 4.64 minutos; $[M+H]^+$ 372.1; Método 10minLC_v002. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (1H, t), 7.68 (1H, s), 7.27 (2H, br s), 3.61 (3H, s) 3.50 (2H, q), 2.60 (2H, t).
1.31		3-amino-N-(benzo-[d]-isoxazol-3-il-metil)-6-bromo-5-(trifluoro-metil)-picolinamida	Rt 4.18 minutos; $[M+H]^+$ 417.1; Método 10minLC_v002. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (NH, t), 7.96 (1H, dt), 7.74 (1H, dt), 7.70 (1H, s), 7.65-7.62 (1H,

Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
			m), 7.40-7.36 (1H, m), 7.29 (NH2, b s), 4.88 (2H, d)
1.32		3-amino-6-(oxazol-2-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida	Rt 3.44 minutos; $[M+H]^+$ 399.1; Método 10minLC_v003.
1.33		Un solo enantiómero de 3-amino-6-bromo-N-(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida (Separada	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (1H, t), 7.72 (1H, s), 7.29 (2H, s), 3.65 (2H, m), 3.37 (3H, s), 1.35 (3H, s)

Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
		mediante SFC, segundo pico eluido)	
1.34		Un solo enantiómero de 3-amino-N-(2-hidroxi-3-metil-2-(trifluoro-metil)-butil)-6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-picolinamida (Separada mediante SFC, primer pico eluido)	Rt 4.48 minutos; $[M+H]^+$ 390.3; Método 10minLC_v003. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (1H, m), 7.69 (1H, s), 6.59 (2H, s), 6.26 (1H, s), 3.91 (3H, s), 3.68 (2H, m), 2.02 (1H, m), 1.02 (6H, m)
1.35		3-amino-6-ciclopropil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-	Rt 1.23 minutos; $[M+H]^+$ 372.2; Método 2minLC_v003.

Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
		metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (1H, m), 7.56 (1H, s), 6.9 (2H, br s), 6.3 (1H, s), 3.62 (1H, m), 3.48 (1H, m), 2.1 (1H, m), 1.24 (3H, s), 0.9 – 1.1 (4H, m)
1.36		3-amino-6-metoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluoro-metil)-propil)-5-(trifluoro metil)-picolinamida	Rt 4.27 minutos; $[M+H]^+$ 416.3; Método 10minLC_v003. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (1H, t), 8.32 (1H, br s), 7.69 (1H, s), 6.70 (2H, br s), 3.99 (2H, d), 3.93 (3H, s),

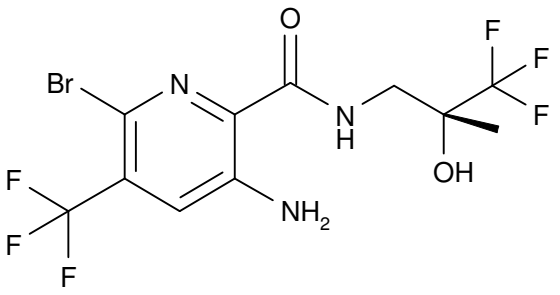
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
1.37		Un solo enantiómero de 5-amino-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-3-(trifluoro-metil)-2,4'-bipiridin-6-carboxamida (Separada mediante SFC, primer pico eluido)	Rt 0.86 minutos; $[M+H]^+$ 409.1; Método 2minLC_v003. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (2H, d), 8.45 (1H, t), 7.75 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.33 (2H, s), 6.22 (1H, s), 3.69 (1H, dd), 3.43 (1H, dd), 1.21 (3H, s).
1.38		(3-metil-2-oxo-butil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico	Rt 1.18 minutos; $[M+H]^+$ 368; Método 2minLC_v003. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (1H, t), 7.71 (1H, s), 7.29 (2H,

Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención, $[M+H]^+$, ^1H RMN
			amplia s), 4.2 (2H, d), 2.7 - 2.8 (1H, m), 1.08 (6H, d, 2 x CH_3).
1.39		[2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.0 (1H, t, NH), 8.1 (4H, m, NH2, Ar-H), 7.4 (2H, t, Ar-H), 4.8 (2H, 5, CH_2)

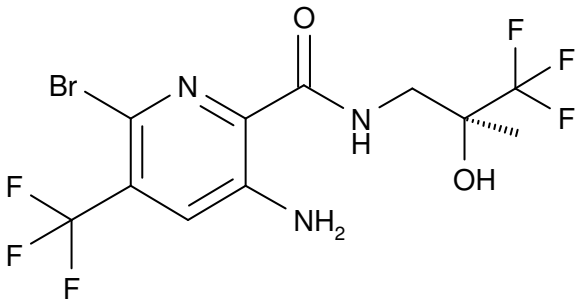
Ejemplos 2 y 3

Estos compuestos, es decir,

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



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



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

Fase móvil:	12 por ciento de isopropanol + DEA al 0.1 por ciento / 88 por ciento de CO_2.
Columna:	Chiralpak OJ-H, 250 x 10 milímetros de diámetro interno, 5 micras.
Detección:	UV aproximadamente 220 nanómetros.
Velocidad de flujo:	10 mililitros/minuto.
Concentración de la muestra:	347 miligramos en 5 mili-litros de EtOH.
Volumen de inyección:	50 microlitros.

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

LC-MS: Rt = 4.97 minutos [M+H]+ 410.1/412.2 (Método 10minLC_v002).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (NH, t), 7.72 (1H, s), 7.29 (NH2, b s), 6.28 (OH, s), 3.68 (1H, dd), 3.47 (1H, dd), 1.24 (3H, s).

$^{19F\ RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) d -62.70 (CF3, s), -80.47 (CF3, s).

Rotación óptica [α]$^{21}_D$ a 589 nanómetros +14.4° (c= 0.522, MeOH).

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

LC-MS Rt = 4.94 minutos [M+H]+ 412.1 (Método 10minLC_v002).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (NH, t), 7.72 (1H, s), 7.29 (NH2, b s), 6.28 (OH, s), 3.68 (1H, dd), 3.47 (1H, dd), 1.24 (3H, s).

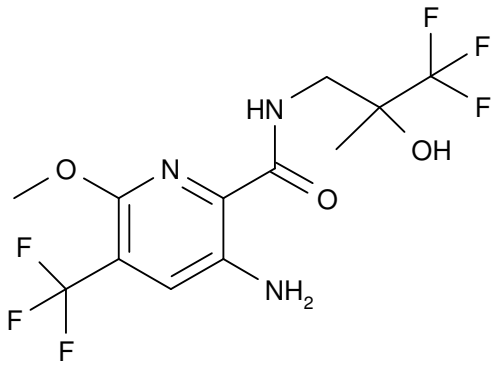
$^{19F\ RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) d -62.70 (CF3, s), -80.48 (CF3, s).

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

Ejemplos 4, 5 y 6

Este compuesto, es decir,

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



se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Una solución que comprendía ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Intermediario D) (4 gramos, 16.94 milimoles), y clorhidrato de 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol (Intermediario R) (3.04 gramos, 16.94 milimoles) en NMP (188 mililitros), se trató con HATU (7.73 gramos, 20.33 milimoles), seguido por la adición por goteo (porciones de 2 mililitros) de di-isopropil-etil-amina (8.88 mililitros, 50.8 milimoles) durante 1 hora. Después de agitar durante una hora adicional, la mezcla de reacción se vertió en agua (450 mililitros) y EtOAc (450 mililitros). La fase acuosa se acidificó con HCl 5M (50 mililitros), y las capas se separaron. La porción orgánica se lavó con NaOH 2M (200 mililitros), agua (200 mililitros, 4 veces), salmuera (100 mililitros, 2 veces), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar un sólido color café. La purificación del sólido mediante cromatografía sobre sílice (cartucho de sílice previamente empacado de 220 gramos) eluyendo con el 0 al 50 por ciento de EtOAc en

isohexano, proporcionó el racemato, (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 4), como un sólido amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.3 (1H, t), 7.7 (1H, s), 6.7 (2H, s), 6.2 (1H, s), 3.9 (3H, s),3.7 (1H, m), 3.5 (1H, m), 1.2 (3H, s).

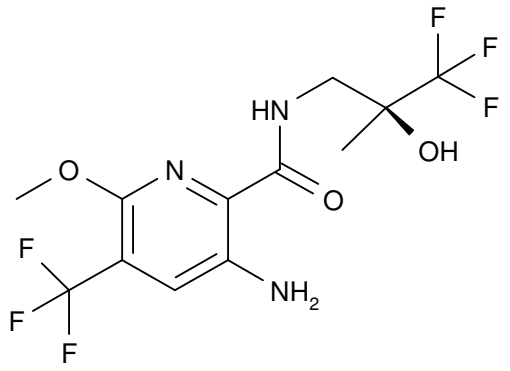
LC-MS: Rt 1.24 minutos; MS m/z 362.4 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

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

Fase móvil:	12 por ciento de 2-propanol + DEA al 0.1 por ciento / 50 por ciento de CO_2.
Columna:	Chiralcel OD-H, 250 x 10 milímetros de diámetro interno, 5 micras (2 columnas enlazadas en serie).
Detección:	UV aproximadamente 220 nanómetros.
Velocidad de flujo:	10 mililitros/minuto.
Concentración de la muestra:	3.5 gramos en 30 mililitros de EtOH.
Volumen de inyección:	100 microlitros.

Los Ejemplos 5 y 6 son enantiómeros.

Ejemplo 5: Primer pico eluido Rt = 7.30 minutos. ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico:



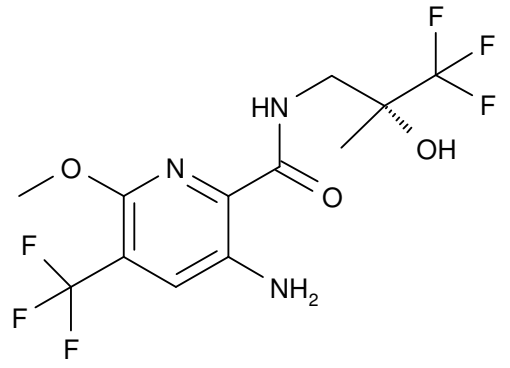
^{1}H RMN (400MHz, sulfóxido de dimetilo - d_6) δ 8.3 (1H, t), 7.6 (1H, s), 6.6 (2H, amplia), 6.2 (1H, s), 3.9 (3H, s), 3.6 (1H, m), 3.5 (1H, m), 1.3 (3H, s);

LC-MS Rt = 1.15 minutos, [M+H]+ 362.4 (Método 2minLC_v003).

Rotación óptica [α]$^{21}_D$ a 589 nanómetros -20.83°(c= 0.513, MeOH).

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

Ejemplo 6: Segundo pico eluido Rt = 8.29 minutos. ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico.



^{1}H RMN (400MHz, sulfóxido de dimetilo - d_6) δ 8.3 (1H, t), 7.6

(1H, s), 6.6 (2H, amplia), 6.2 (1H, s), 3.9 (3H, s), 3.6 (1H, m), 3.5 (1H, m), 1.3 (3H, s);

LC-MS Rt = 1.15 minutos [M+H]+ 362.4 (Método 2minLC_v003).

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

A una solución de ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Intermediario D) (10 gramos, 42.3 milimoles), y (S)-clorhidrato de 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol (Intermediario RA) (7.60 gramos, 42.3 milimoles) en NMP (400 mililitros), se le agregó HATU (19.3 gramos, 50.8 milimoles), seguido por la adición por goteo de di-isopropil-etil-amina (22.19 mililitros, 127 milimoles) durante aproximadamente 1 hora. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se agregó a EtOAc (2 litros), se lavó con NaOH 1M (1 litro, 2 veces), agua (1 litro), salmuera (1 litro), se secó ($MgSO_4$), y se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo como un aceite color café oscuro. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente del 1 al 25 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó un aceite amarillo. La recristalización del aceite a partir de iso-hexano/dicloro-metano, proporcionó la ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico como un sólido cristalino.

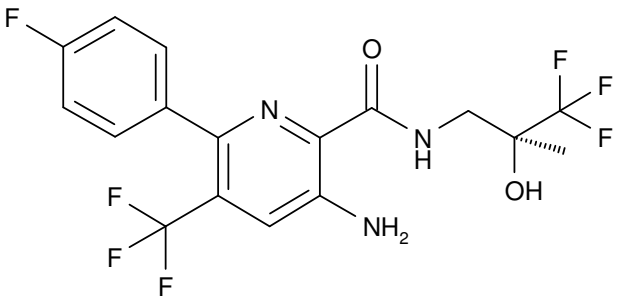
^{1}H RMN (400MHz, sulfóxido de dimetilo - d_6) δ 8.28 (1H, t), 7.66 (1H, s), 6.67 (2H, s), 6.27 (1H, s), 3.91 (3H, s), 3.65 (1H, m),

3.45 (1H, m), 1.24 (3H, s).

$^{19F\ RMN}$ (376MHz, sulfóxido de dimetilo - d_6) -62.58 ppm (s), -80.43 ppm (s).

Ejemplo 7

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

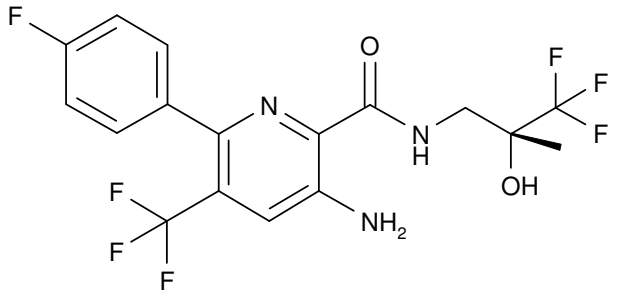


Una mezcla que comprendía la ((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 3) (100 miligramos, 0.244 milimoles), ácido 4-fluoro-fenil-borónico (37.5 miligramos, 0.268 milimoles), y dicloruro de 1,1'-bis-(difenil-fosfonio)-ferroceno-paladio (19.90 miligramos, 0.024 milimoles), se suspendió en tetrahidrofurano (2 mililitros), y Cs_2CO_3 1M (0.667 mililitros). El frasco se inundó con N_2, se selló y se calentó a 160°C utilizando radiación de microondas durante 15 minutos. La mezcla se dividió entre EtOAc (50 mililitros), y agua (50 mililitros). La porción orgánica se separó y se lavó con salmuera (30 mililitros), se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de Celite® (material de filtro), y se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en sulfóxido de dimetilo (2 mililitros), y se purificó mediante LC-MS dirigida a la masa, utilizando MeCN/Agua/ácido

trifluoro-acético al 0.1 por ciento como eluyente, para proporcionar el producto limpio. La fracción del producto obtenido como una solución de MeCN/Agua/ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento, se vertió en EtOAc (50 mililitros), y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (50 mililitros) hasta la base libre del producto. La porción orgánica se combinó, se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino color naranja pálido; ^{1}H RMN (400MHz, sulfóxido de dimetilo - d_6) δ 8.4 (1H, m), 7.7 (1H, s), 7.49 (2H, m), 7.29 (2H, t), 7.2 (2H, br s), 6.22 (1H, s), 3.68 (1H, m), 3.44 (1H, m), 1.22 (3H, s); LC-MS Rt 4.41 minutos [M+H]+ 426 (Método 10minLC_v003).

Ejemplo 8

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



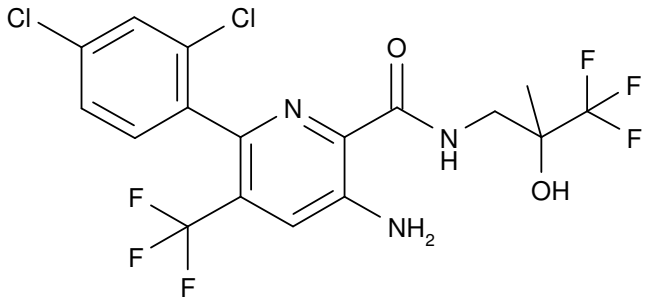
Este compuesto se preparó a partir de la ((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 2), de una manera análoga al Ejemplo 8. ^{1}H RMN (400MHz, sulfóxido de dimetilo - d_6) δ 8.42 (1H, m), 7.7 (1H, s), 7.5 (2H, m), 7.3 (2H, t), 7.21 (2H, br s), 6.24 (1H, s), 3.68 (1H, m), 3.44 (1H, m), 1.22 (3H, s); LC-MS Rt = 4.39 minutos

[M+H]+ 426 (Método 10minLC_v003).

Ejemplos 9 y 10

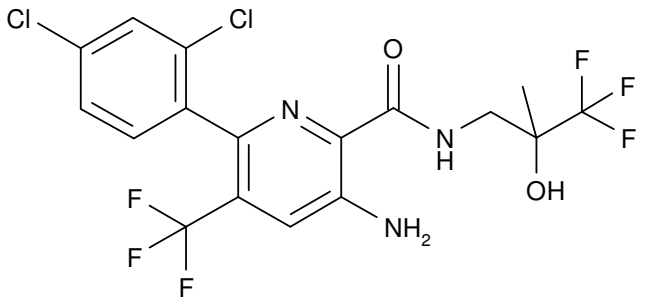
Los enantiómeros de la (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(2,4-dicloro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico se prepararon a partir del ácido 3-amino-6-(2,4-dicloro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Intermediario H), y clorhidrato de 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol,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

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



^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (t,1H), 7.83 (s,1H), 7.78 (s,1H), 7.60 (d,1H), 7.54 (d,1H), 7.39 (br s,2H), 6.25 (br s,1H). 3.71 (dd,1H), 3.48 (dd,1H), 1.26 (s,3H); LC-MS Rt = 1.65 minutos [M+H]+ 476 (Método 2minLC_v002).

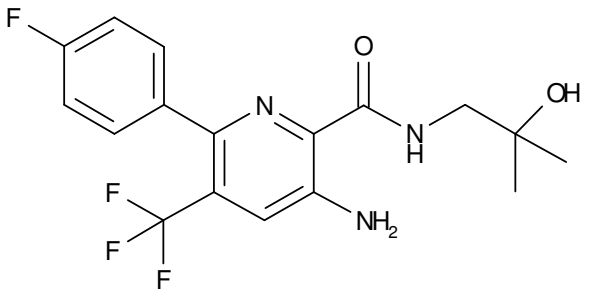
Ejemplo 10: Segundo pico eluido. Enantiómero 2 de la (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-(2,4-dicloro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico.



^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (t,1H), 7.83 (s,1H), 7.78 (s,1H), 7.60 (d,1H), 7.54 (d,1H), 7.39 (br s,2H), 6.25 (br s,1H). 3.71 (dd,1H), 3.48 (dd,1H), 1.26 (s,3H); LC-MS Rt 1.65 minutos [M+H]+=476.1 (Método 2minLC_v002).

Ejemplo 11

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



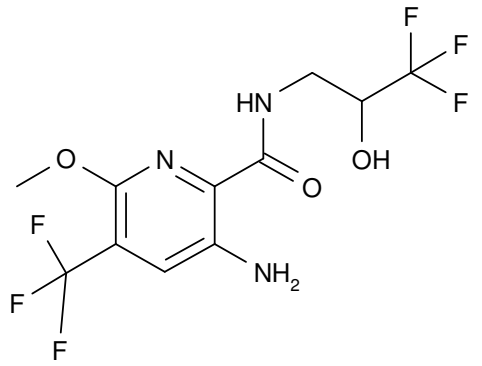
A una suspensión agitada de la (2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 1.10) (180 miligramos, 0.505 milimoles), y ácido 4-fluoro-fenil-borónico (106 miligramos, 0.758 milimoles) en una mezcla de

2:1 de tolueno:EtOH (12 mililitros) bajo nitrógeno, se le agregó Na_2CO_3(acuoso) 2M (1.011 mililitros, 2.022 milimoles), seguido por aducto de $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (41 miligramos, 0.051 milimoles). La mezcla de reacción se calentó utilizando radiación de microondas a 140°C durante 1 hora, y entonces se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mililitros), y se lavó con agua (100 mililitros). La fase orgánica se separó, se filtró a través de Celite® (material de filtro), se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío, para proporcionar un aceite/sólido color café. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con MeOH/DCM proporcionó un aceite/sólido amarillo. Éste se pasó a través de un cartucho de Si-TMT Isolute® de 500 miligramos (2,4,6-trimercapto-triazina / sílice, previamente humedecido con dicloro-metano), eluyendo con el 30 por ciento de metanol/dicloro-metano (50 mililitros), para proporcionar un aceite/sólido amarillo. El producto crudo se secó al vacío, y se formó en una pasta en aproximadamente 0.5 mililitros de dicloro-metano. La suspensión resultante se removió mediante filtración, y el filtrado se evaporó, para proporcionar el compuesto del título como un sólido tipo espuma color amarillo/café claro; LC-MS Rt = 5.30 minutos [M+H]+ 372 (Método 10minLC_v002).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ 8.29 (1H, t), 7.69 (1H, s), 7.49 (2H, t), 7.29 (2H, t), 7.22 (2H, s), 4.63 (1H, s), 3.24 (2H, d), 1.08 (6H, s).

Ejemplo 12

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



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

Este compuesto se preparó a partir del ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Intermediario D2), y 3-amino-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol, de una manera análoga al Ejemplo 1; LC-MS Rt = 1.50 minutos [M+H]+ 426 (Método 2minLC_v002).

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

La (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (350 miligramos, 0.823 milimoles) se disolvió en EtOH (14 mililitros) y agua (7 mililitros). Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (572 miligramos, 8.23 milimoles), seguido por trietil-amina (167 miligramos, 1.646 milimoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se

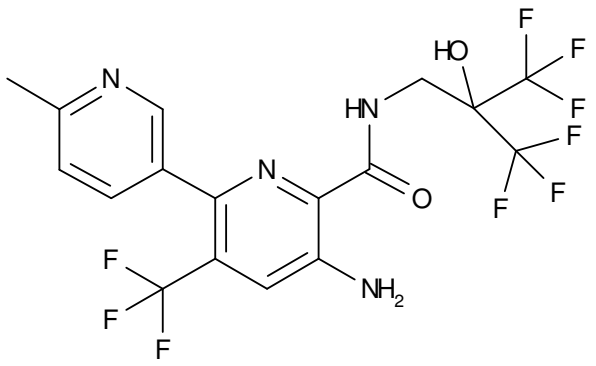
purificó mediante cromatografía en fase inversa, eluyendo con MeOH:agua (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido; LC-MS Rt= 4.20 minutos [M+H]+ 348.2 (Método 10minLC_v002).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (NH, t), 7.66 (1H, s), 6.68 (NH2, b s), 6.51 (OH, d), 4.27-4.20 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.64-3.58 (1H, m), 3.44-3.37 (1H, m).

$^{19F\ RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) d -62.67 (CF3, s), -77.05 (CF3, s), Traza de ácido trifluoro-acético (TFA).

Ejemplo 14

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

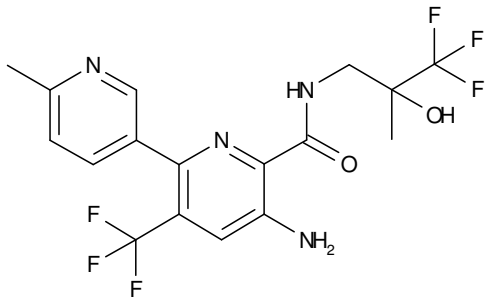


Este compuesto se preparó a partir de la (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-trifluoro-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 1.28), y ácido 2-metil-piridin-5-borónico, de una manera análoga al Ejemplo 8. LC-MS Rt 1.28 minutos; 477 [M+H]+; (Método 2minLC_v002); ^{1}H RMN (400

MHz, MeOD) δ 8.50 (1H, s), 7.85 (1H, dd), 7.69 (1H, s), 7.40 (1H, d), 4.00 (2H, s), 2.62 (3H, s).

Ejemplo 15

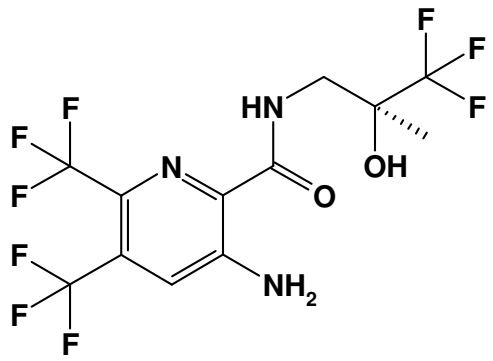
(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-amino-6'-metil-3-trifluoro-metil-[2,3']-bipiridinil-6-carboxílico

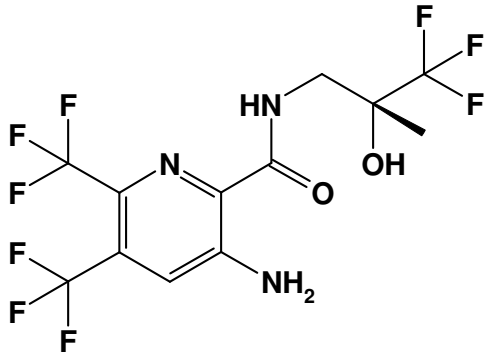


Este compuesto se preparó mediante la separación quiral de la (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-amino-6'-metil-3-trifluoro-metil-[2,3']-bipiridinil-6-carboxílico (Ejemplo 1.29) utilizando Cromatografía de Fluidos Súper-Críticos; LC-MS Rt 3.15 minutos [M+H]+ 423; (Método 10minLC_v002); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (1H, s), 8.49 (1H, t), 7.75 (1H, d), 7.71 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.25 (2H, s), 6.22 (1H, s), 3.69 (1H, dd), 3.42 (1H, dd), 2.54 (3H, s), 1.22 (3H, s). SFC Tiempo de retención: 4.87 minutos.

Ejemplos 16 y 17

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





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

A una solución agitada del ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Intermediario M) (1.16 gramos, 3.29 milimoles) en NMP (32 mililitros), se le agregó clorhidrato de 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol (comercialmente disponible) (591 miligramos, 3.29 milimoles), seguido por HATU (1.25 gramos, 3.29 milimoles), y NEt_3 (918 microlitros, 6.59 milimoles), y la mezcla de reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se agregaron 0.2 equivalentes adicionales de NEt_3. Después de 15 minutos, se agregaron 0.4 equivalentes adicionales de NEt_3 y 0.2 equivalentes de amina. Después de 30 minutos, se agregó 0.1 equivalente adicional de HATU. Después de 30 minutos, se había consumido la mayor parte del material de partida. La mezcla de reacción se agregó a EtOAc (50 mililitros), se lavó con NaOH 0.1 M, y la capa acuosa se retro-extrajo con EtOAc (50 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (150

mililitros, 2 veces), salmuera (100 mililitros), se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío, para dar el producto crudo como un aceite color naranja.

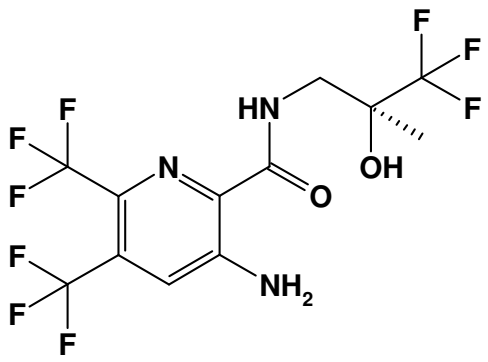
El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 15 por ciento de EtOAc en isohexano, para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo; LC-MS Rt 1.32 minutos; MS m/z 478.2 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

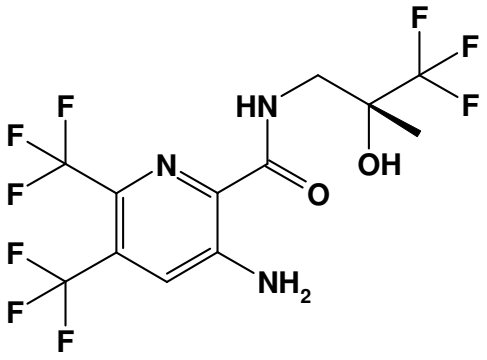
Paso 2: (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico.

A una solución agitada de la (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (985 miligramos, 2.064 milimoles) en 2:1 de EtOH/H_2O (7.5 mililitros), se le agregó clorhidrato de hidroxilamina (1.43 gramos, 20.64 milimoles), seguido por NEt_3 (575 mililitros, 4.13 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (aproximadamente 98°C) durante 11.5 horas, y entonces se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El solvente se removió al vacío, y el residuo resultante se dividió entre EtOAc (25 mililitros), y agua (25 mililitros). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (25 mililitros, 2 veces), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mililitros), se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 25 por ciento de EtOAc en isohexano, para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo pálido; LC-MS: Rt 1.24 minutos; MS m/z 400.0

[M+H]+; Método 2minLC_v003.

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





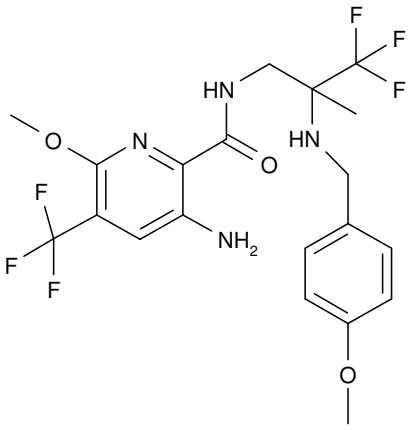
Estos compuestos se prepararon mediante la separación quiral de la (3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico.

Enantiómero 1: LC-MS Rt 1.23 minutos; MS m/z 400.0 [M+H]+; Método 2minLC_v003. SFC Tiempo de retención 5.07 minutos.

Enantiómero 2: LC-MS Rt 1.23 minutos; MS m/z 400.0 [M+H]+; Método 2minLC_v003. SFC Tiempo de retención 5.13 minutos.

Ejemplo 18

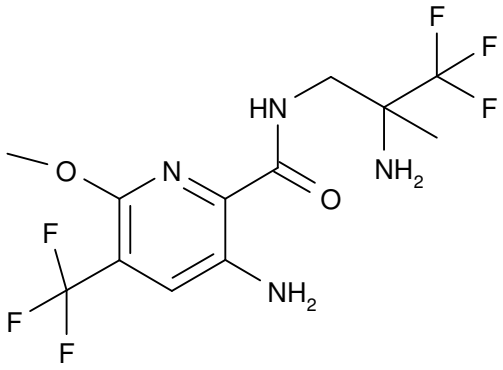
3-amino-6-metoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxi-bencil-amino)-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, a partir del ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Intermediario D), y la 3,3,3-trifluoro-N2-(4-metoxi-bencil)-2-metil-propan-1,2-diamina (Intermediario N). en esta reacción se utilizó di-isopropil-etil-amina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.25 (2H, d), 6.83 (2H, d), 6.70 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.75 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.70 (1H, m), 3.47 (1H, m), 2.80 (1H, t), 1.24 (3H, s)

Ejemplo 19

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



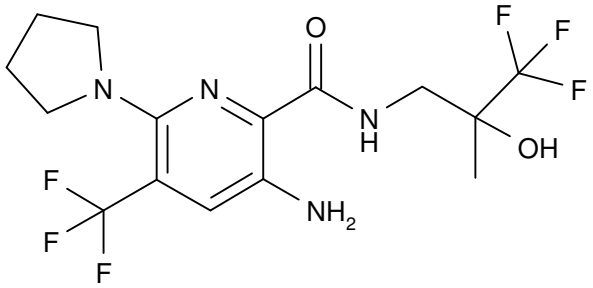
Una mezcla que comprendía 3-amino-6-metoxi-N-(3,3,3-

trifluoro-2-(4-metoxi-bencil-amino)-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida (Ejemplo 18) (0.9 gramos, 1.873 milimoles) en ácido trifluoro-acético (50 mililitros) se calentó a 50°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el pH se ajustó a un pH de 12 utilizando NaOH 2M. El producto se extrajo con dicloro-metano, y el extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El producto crudo se cargó sobre un cartucho SCX-2 eluyendo con metanol, seguido por NH_3 2M en metanol. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentraron al vacío, y se secaron al vacío, para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (1H, m), 7.67 (1H, s), 6.67 (2H, s), 3.93 (3H, s), 3.58 (1H, m), 3.40 (1H, m), 2.22 (2H, s), 1.14 (3H, s).

LC-MS Rt 0.94 minutos; MS m/z 361.2 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

Ejemplo 20

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



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

picolinamida

El compuesto del título se preparó a partir del Intermediario DA de una manera análoga al Ejemplo 1; LC-MS Rt 1.42 minutos; MS m/z 479.3 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

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

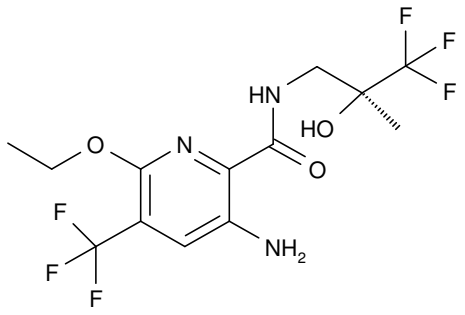
Este compuesto se preparó a partir de la 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-(pirrolidin-1-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(trifluoro-metil)-picolinamida de una manera análoga al Intermediario D (paso final). El racemato resultante se separó mediante SFC para proporcionar el compuesto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

^{1}H RMN (400MHz, sulfóxido de dimetilo - d_6) δ 8.24 (1H, m), 7.6 (1H, s), 6.4 (2H, br s), 6.32 (1H, s), 3.64 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.35 (4H), 1.88 (4H, m), 1.25 (3H, s);

LC-MS Rt 3.87 minutos; MS m/z 401.3 [M+H]+; Método 10minLC_v003.

Ejemplo 21

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

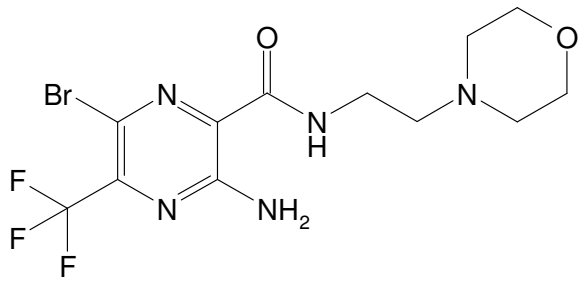


El compuesto del título se preparó a partir del Intermediario DB y el Intermediario R, de una manera análoga al Ejemplo 20; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.3 (1H, t), 7.7 (1H, s), 6.6 (2H, amplia), 6.3 (1H, s), 4.4 (2H, q), 3.6 (1H, multiplete), 3.5 (1H, multiplete), 1.3 (3H, t), 1.2 (3H, s).

LC-MS Rt 1.20 minutos; MS m/z 376.2 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

Ejemplo 22

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



A una solución agitada de ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico (Intermediario C) (250 miligramos, 0.874 milimoles) en NMP (8 mililitros), se le agregó 4-(2-amino-etil)-morfolina (138 microlitros, 1.049 milimoles), seguida por di-isopropil-etil-amina (763 microlitros, 4.37 milimoles). A esta solución se le agregó entonces HATU (499 miligramos, 1.311 milimoles) en porciones, y la mezcla de reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó un equivalente adicional de 4-(2-amino-etil)-morfolina. Después de 1.5 horas adicionales, se

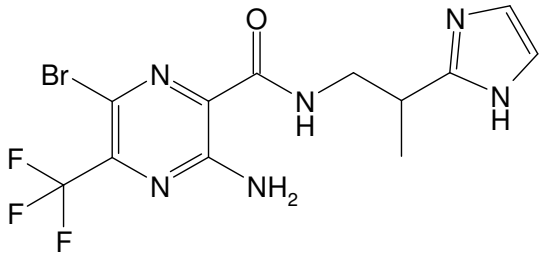
agregaron 0.5 equivalentes de HATU (166 miligramos, 0.425 milimoles), y la mezcla de reacción se dejó agitándose durante 30 minutos adicionales. La mezcla se le agregó a EtOAc (50 mililitros), y se lavó con NaOH 0.1M (50 mililitros). La capa acuosa se retro-extrajo con EtOAc (50 mililitros). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mililitros), salmuera (50 mililitros), se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporaron bajo presión reducida, para dar un aceite color café (418 miligramos). El producto crudo se purificó mediante cromatografía (columna Biotage - sílice 20 g/ 70 mL, 3:1 de EtOAc/iso-hexano). El residuo amarillo resultante se cargó sobre un cartucho SCX-2 (10 gramos) que se había humedecido previamente con metanol. El cartucho se lavó con metanol (140 mililitros), y se eluyó con una solución 3.5M de amoníaco en metanol (70 mililitros). Las fracciones apropiadas se evaporaron bajo presión reducida, para dar un sólido. Este sólido se disolvió en EtOAc y se filtró al vacío. El filtrado se evaporó bajo presión reducida y entonces se secó al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo;

LC-MS: Rt 2.61 minutos; MS m/z 398.2 [M+H]+; Método 10minLC_v002

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (1H, s), 8.10 (2H, s), 3.58 (4H. t), 3.40 (2H, q), 2.45 (2H, m), 2.40 (4H, s).

Ejemplo 23

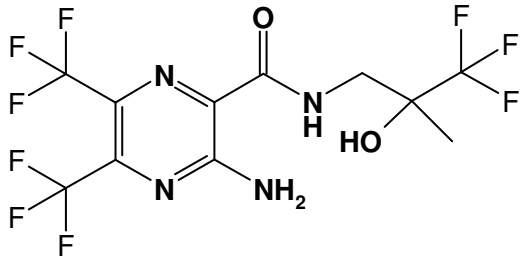
N-(2-(1H-imidazol-2-il)-propil)-3-amino-6-bromo-5-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico (Intermediario C), y 2-(1H-imidazol-2-il)-propan-1-amina (preparada de acuerdo con el procedimiento de Steffens, Robert; Schunack, Walter. Histamine analogs, XXVI. Racemic histamine H1-agonists. Archiv der Pharmazie (Weinheim, Alemania) (1984), 317(9), 771-6; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.8 (1H, s), 9.0 (1H, t), 8.1 (2H, s), 7.0 (1H, s), 6.8 (1H, s), 3.55 (2H, m), 3.15 (1H, m), 1.2 (3H, d). LC-MS [M+H]+ 393.0/395.1

Ejemplos 24a y 24b

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



El compuesto del título se preparó a partir del Intermediario BA

y 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol de una manera análoga al Ejemplo 4. La separación quiral del racemato mediante Cromatografía de Fluidos Súper-Críticos proporcionó el compuesto del título;

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

^{1}H RMN (400MHz, sulfóxido de dimetilo - d_6) δ 8.61 - 8.74 (1H, amplia joroba), 8.5 - 8.61 (1H, amplia joroba), 8.46 (1H, t), 6.3 (1H, s), 3.69 (1H, m), 3.5 (1H, m), 1.29 (3H, s)

LC-MS: Rt 4.23 minutos; MS m/z 401.2 [M+H]+; Método 10minLC_v003.

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

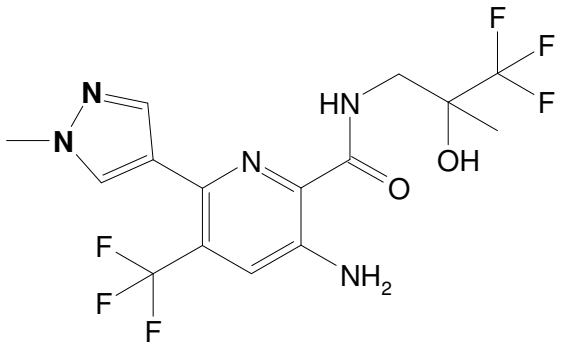
^{1}H RMN (400MHz, sulfóxido de dimetilo - d_6) δ 8.61 - 8.76 (1H, amplia joroba), 8.5 - 8.60 (1H, amplia joroba), 8.46 (1H, t), 6.3 (1H, s), 3.69 (1H, m), 3.5 (1H, m), 1.29 (3H, s)

LC-MS: Rt 4.24 minutos; MS m/z 401.2 [M+H]+; Método 10minLC_v003.

Rotación óptica $[\alpha]^{21}_D$ a 589 nanómetros +22.0°(c= 0.517, MeOH).

Ejemplo 25

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



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

El metil-éster del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Intermediario A4) (500 miligramos, 1.672 milimoles), aducto de $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (205 miligramos, 0.251 milimoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (383 miligramos, 1.839 milimoles), y Cs_2CO_3 (6.69 mililitros, 6.69 milimoles) en tetrahidrofurano (12 mililitros) bajo N_2, se calentaron utilizando radiación de microondas a 150°C durante 10 minutos. Se agregó NaOH 2M (5 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite® (material de filtro), y el solvente orgánico se removió. La capa acuosa resultante se lavó con EtOAc, y se acidificó hasta un pH de 1. El producto se extrajo con dicloro-metano y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

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

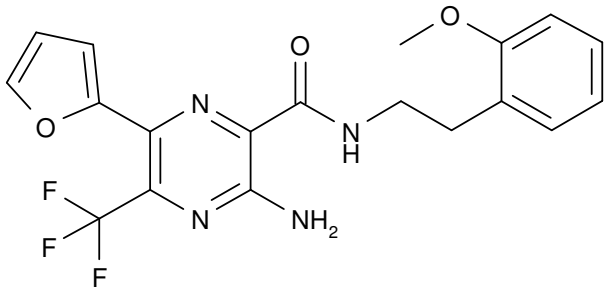
El compuesto del título se preparó a partir del ácido 3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluoro metil)-picolínico y 3-amino-1,1,1-

trifluoro-2-metil-propan-2-ol, de una manera análoga al Ejemplo 4. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.97 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.60 (1H, s), 3.97 (3H, s), 3.77 (1H, m), 3.56 (1H, m), 1.37 (3H, s)

LC-MS: Rt 3.22 minutos; MS m/z 412.3 [M+H]+; Método 10minLC_v003.

Ejemplo 26

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

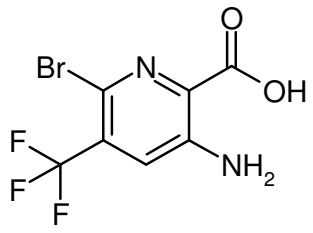


El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-amino-6-furan-2-il-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico (Intermediario PA), y la amina apropiada; MS m/z 406.93[M+H]+

Preparación de Intermediarios

Intermediario A

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



<u>Intermediario A1:</u> 2-bromo-3-nitro-5-trifluoro-metil-piridina

El 3-nitro-5-(trifluoro-metil)-piridin-2-ol (31.00 gramos, 149

milimoles) se disolvió en acetonitrilo (250 mililitros), para dar una solución color café oscuro. Se agregó oxibromuro de fósforo(V) (85 gramos, 298 milimoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4.5 horas, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se apagó vertiendo agua (600 mililitros) que contenía carbonato ácido de sodio (110 gramos) con agitación vigorosa. La mezcla color café oscuro se extrajo con dicloro-metano (200 mililitros, 3 veces), y la fase orgánica se lavó con agua (200 mililitros), y salmuera (100 mililitros), se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío, para proporcionar el producto del título como un aceite color café. ^{1}H-RMN: [400MHz, $CDCl_3$, δ_H 8.87 (1H, d, J = 1.4Hz, ArH), 8.39 (1H, d, J = 1.9Hz, ArH).

Intermediario A2: 3-nitro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carbonitrilo

La 2-bromo-3-nitro-5-trifluoro-metil-piridina (10.00 gramos, 36.87 milimoles) se disolvió en tolueno (250 mililitros) con agitación, para dar una solución color amarillo pálido. Se agregó bromuro de tetrabutil-amonio (11.90 gramos, 36.9 milimoles), seguido por cianuro de cobre(I) (9.92 gramos, 111 milimoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre agua (750 mililitros) y EtOAc (750 mililitros). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (250 mililitros, 2 veces) y salmuera (100 mililitros), se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío, para proporcionar el producto del título.^{1}H-RMN: [400MHz, DMSO-d_6 δ_H 9.55 (1H, m, ArH), 9.24 (1H, m, ArH)

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

El 3-nitro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carbonitrilo (6.5 gramos, 29.9 milimoles) se disolvió en EtOAc (150 mililitros), para dar una solución color amarillo pálido, y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó paladio al 10 por ciento sobre carbón activado (3.19 gramos, 2.99 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en HCl concentrado (45 mililitros), y se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El sólido se disolvió en metanol (300 mililitros), y se agregó ácido sulfúrico (14.4 mililitros). La solución resultante se calentó a reflujo durante 48 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, entonces se neutralizó mediante la adición del $NaHCO_3$ (acuoso) al 10 por ciento (600 mililitros). El producto se extrajo en dicloro-metano (200 mililitros, 3 veces), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mililitros), salmuera (50 mililitros), ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía sobre sílice: Gradiente de eluyente: isohexano (500 mililitros), EtOAc al 10 por ciento en isohexano (1000 mililitros), EtOAc al 20 por ciento en isohexano (1500 mililitros), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido ^{1}H-RMN: [400MHz, DMSO-d_6, δ_H 8.13 (1H, d, J = 1.7Hz, ArH), 7.60 (1H, d, J = 1.3Hz, ArH), 7.01 (2H, br, NH_2), 3.85

(3H, s, $ArOCH_3$), m/z 221.1 $[M+H]^+$

Intermediario A4: Metil-éster del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico

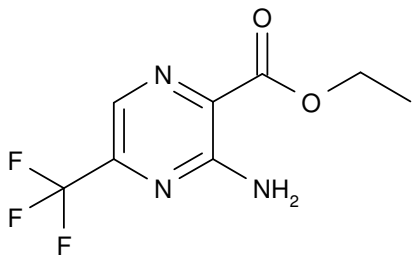
El metil-éster del ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (9.49 gramos, 43.16 milimoles) se suspendió en agua (300 mililitros). Se agregó ácido sulfúrico (4.60 mililitros, 86 milimoles), seguido por la adición por goteo, durante 30 minutos, de una solución de bromo (2.222 mililitros, 43.1 milimoles) en ácido acético (29.6 mililitros, 517 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregaron 100 mililitros adicionales de agua, seguidos por 0.25 equivalentes adicionales de la mezcla de bromo/AcOH (550 microlitros de bromo en 7.4 mililitros de AcOH), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con 500 mililitros de agua, y se neutralizó mediante la adición de $NaHCO_3$ sólido (aproximadamente 85 gramos). La suspensión se extrajo con dicloro-metano (300 mililitros, 3 veces), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ (acuoso) saturado (250 mililitros), agua (250 mililitros), y salmuera (100 mililitros), se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío. El material crudo se recristalizó a partir de metanol en ebullición (aproximadamente 300 mililitros), para dar el producto del título como un sólido color naranja pálido; m/z 301.0 $[M+H]^+$. ^{1}H-RMN: [400MHz, DMSO-d_6 δ_H 7.77 (1H, s, ArH), 7.17 (2H, s, NH_2), 3.86 (3H, s, $ArCO_2CH_3$).

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

El metil-éster del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (1.40 gramos, 4.68 milimoles) se suspendió en metanol (15 mililitros); se agregó hidróxido de sodio (solución acuosa 2.0 M) (14.04 mililitros, 28.1 milimoles), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo resultante se disolvió en agua (100 mililitros), y entonces se acidificó mediante la adición de HCl (acuoso) 5.0M. El producto se extrajo en acetato de etilo (75 mililitros, 2 veces), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mililitros), salmuera (25 mililitros), se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío, para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo. ^{1}H-RMN: [400MHz, DMSO-d_6, δ_H 13.24 (1H, br s, CO_{2H}), 7.74 (1H, s, ArH), 7.17 92H, br s $ArNH_2$). m/z 285.1, 287.1 $[M+H]^+$

Intermediario B

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



Intermediario B1: Etil-éster del ácido carbamimidoil-nitroso-acético

A una solución de amoníaco 2M en etanol (152 mililitros, 0.304

milimoles) de 0°C a 5°C, se le agregó etoxi-carbonil-acetimidato de etilo-HCl (25 gramos, 0.127 milimoles), durante 30 minutos. La reacción se agitó vigorosamente a esta temperatura durante 3 horas, después de lo cual, se agregó una solución de nitrito de sodio en agua (9.63 gramos, 0.139 milimoles), en una sola porción. El pH de la mezcla se ajustó a un pH de 6 con la adición de HCl 5N. La mezcla de reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado amarillo formado se filtró al vacío, se lavó con agua, y se secó, para dar el compuesto del título;

^{1}H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo – d_6) δ 10.1 (2H, br s), 7.6 (2H, br s), 4.3 (2H, q), 1.3 (3H, t).

Intermediario B2: Etil-éster del ácido amino-carbamimidoil-acético

A una solución de etil-éster del ácido carbamimidoil-nitroso-acético (5.5 gramos, 31.4 milimoles) en etanol/HCl 5M (proporción de 1:1, 250 mililitros), se le agregó Pd/C al 10 por ciento (1.3 gramos). La mezcla de reacción se hidrogenó ($H_{2(g)}$) a una baja presión durante 2 noches. El Pd/C se filtró a través de Celite® (material de filtro), y el filtrado se redujo al vacío, para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Éste se llevó hasta el siguiente paso como un material crudo.

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

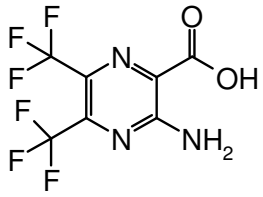
A una mezcla de etil-éster del ácido amino-carbamimidoil-acético (2 gramos, 9.22 milimoles), y agua (50 mililitros), se le

agregó una solución acuosa al 20 por ciento de aldehído trifluoro-pirúvico (2.32 gramos, 18.43 milimoles). A esta mezcla se le agregó acetato de sodio (5.29 gramos, 64.52 milimoles) (el pH de la mezcla de reacción fue un pH de 5). La mezcla de reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado resultante se filtró al vacío por medio de purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano:EtOAc (gradiente del 0 al 10 por ciento de EtOAc), para proporcionar el compuesto del título

^{1}H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo – d_6) δ 8.4 (1H, s), 7.8 (2H, br s), 4.4 (2H, q), 1.4 (3H, t).

Intermediario BA

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



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

El compuesto del título se preparó a partir de etil-éster del ácido amino-carbamimidoil-acético (Intermediario B2), y 1,1,1,4,4,4-hexafluoro-butan-2,3-diona, de una manera análoga al Intermediario B; 10 LCMS Rt = 4.72 minutos, [M+H]+ 304.2/326.1 Método 10minLC_v002.

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

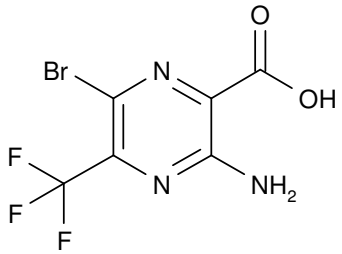
carboxílico

A una solución en agitación de 3-amino-5,6-bis-(trifluoro-metil)-pirazin-2-carboxilato de etilo (300 miligramos, 0.990 milimoles) en EtOH (10 mililitros), se le agregó por goteo NaOH 2M (0.495 mililitros, 0.990 milimoles), durante 1 minuto. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se vertió en agua (30 mililitros), y el pH se ajustó a un pH de 4 mediante la adición de HCl 1M. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mililitros, 2 veces), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mililitros), se secaron sobre $MgSO_4$ (5g), se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino grisáceo;

^{1}H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo – d_6) δ 8.6 – 9.2 (2H, amplia joroba), 7.8 – 8.3 (2H, amplia joroba), 4.4 (2H, q), 1.32 (3H, t).

Intermediario C

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



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

A una solución de etil-éster del ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-

pirazin-2-carboxílico (Intermediario B) (30 miligramos, 0.13 milimoles) en ácido acético (5 mililitros), se le agregó carbonato de sodio (15 miligramos, 0.14 milimoles). A esta mezcla, se le agregó la mitad del contenido de una solución de bromo (7 microlitros, 0.13 milimoles) en ácido acético (5 mililitros), seguida por la adición de carbonato de sodio ((15 miligramos, 0.14 milimoles). Se agregó la solución de bromo en ácido acético restante, y la mezcla de reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua, y el precipitado amarillo resultante se filtró al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

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

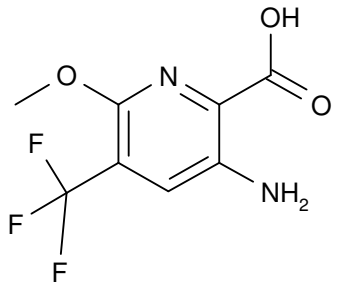
A una solución en agitación de etil-éster del ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico (10 gramos, 31.8 milimoles) en etanol (20 mililitros), se le agregó NaOH 2M (20 mililitros, 31.8 milimoles).

La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y se vertió en agua (50 mililitros). El pH se ajustó a un pH de 6 con la adición de HCl 1M. La suspensión resultante se filtró al vacío, se lavó con agua (20 mililitros), y se secó, para proporcionar el compuesto del título;

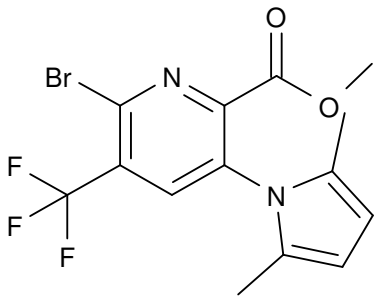
MS m/z 287$[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo – d_6) δ 7.98 (2H, s).

Intermediario D

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



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

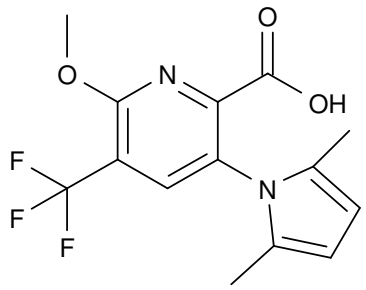


El metil-éster del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Intermediario A4) (2 gramos, 6.69 milimoles) se suspendió en tolueno (8 mililitros), y se trató con ácido p-toluen-sulfónico (TsOH) (0.115 gramos, 0.669 milimoles), y acetonil-acetona (0.941 mililitros, 8.03 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas (utilizando un aparato Dean-Stark), y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La solución roja oscura/negra resultante se concentró al vacío, para remover el tolueno, y el residuo crudo se diluyó con EtOAc (200 mililitros), se lavó con $NaHCO_3$ (50 mililitros), se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío, para dar un sólido color café. La purificación del sólido mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/iso-hexano, proporcionó el compuesto del título; LC-MS Rt = 5.58

minutos [M+H]+ 377/379 (Método 10minLC_v002).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (1H, s), 7.77 (2H, s), 5.83 (3H, s), 1.90 (6H, s); ^{19}F RMN (400 MHz,DMSO-d_6) δ -62.26 (CF3, s).

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



El metil-éster del ácido 6-bromo-3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (2 gramos, 5.30 milimoles) se disolvió en metanol (40 mililitros), y se trató con NaOH 2M (20 mililitros), para dar una suspensión, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, para proporcionar una solución transparente. El solvente se removió al vacío, y el residuo resultante se acidificó a un pH de 1 con HCl 5M. La mezcla se extrajo con EtOAc (200 mililitros), y el extracto orgánico se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color café oscuro, el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación; LC-MS Rt=1.50 minutos [M+H]+ 315.2.1/316.2 (Método 2minLC_v002);^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.42-12.61 (COOH, b), 8.25 (1H, s), 5.84 (2H, s), 4.13 (3H, s), 1.97 (6H, s); ^{19}F RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ -62.43 (CF3, s).

Intermediario D: Ácido 3-amino-6-metoxi-5-trifluoro-metil-

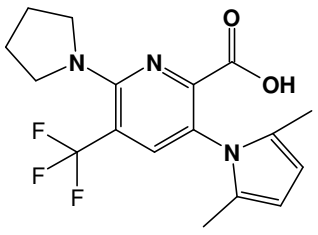
piridin-2-carboxílico

El ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (2.1 gramos, 6.68 milimoles) se disolvió en EtOH (40 mililitros) y agua (20 mililitros). A esta mezcla se le agregó trietil-amina (2.79 mililitros, 20.05 milimoles), seguida por clorhidrato de hidroxilamina (4.64 gramos, 66.8 milimoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 mililitros), y se lavó con HCl acuoso (1M, 100 mililitros). La fase acuosa se retro-extrajo con EtOAc (100 mililitros), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mililitros), se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío, para proporcionar el producto como un sólido color naranja. El material se puede utilizar crudo o recristalizado a partir de isohexano-EtOAc (10:1) LC-MS Rt = 1.0 minutos [M+H]+ 237 (Método 2minLC_v003).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.5 (NH2, b), 7.70 (1H, s), 3.89 (3H, s).

Intermediario DA

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



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

fluoro-metil)-picolínico

El metil-éster del ácido 6-bromo-3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (1.9 gramos, 5.04 milimoles), y NaOH 2M (2.52 mililitros, 5.04 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros), se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mililitros), y el pH se ajustó a un pH de 4 mediante la adición de HCl 1M. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mililitros, 2 veces), y la porción orgánica se lavó con salmuera (30 mililitros), se secó sobre $MgSO_4$ (5 gramos), se filtró, y se concentró, para dar el compuesto del título como un sólido color naranja cristalino; LC-MS Rt=1.21 minutos [M+H]+ 363.1 (Método 2minLC_v003).

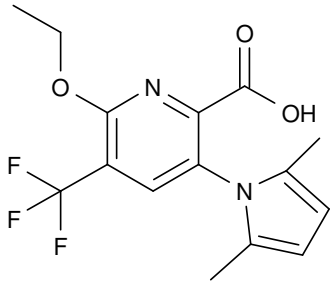
Paso 2: Ácido 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluoro-metil)-picolínico

A una solución en agitación de ácido 6-bromo-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-5-(trifluoro-metil)-picolínico (300 miligramos, 0.826 milimoles) en tetrahidrofurano (1 mililitro), se le agregó pirrolidina (0.136 mililitros, 1.652 milimoles). La solución color naranja se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre HCl 0.5M (30 mililitros) y EtOAc (30 mililitros), y se agitó. La porción orgánica se separó y se lavó con salmuera (30 mililitros), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío, para dar un aceite rojo. El producto crudo se purificó sobre sílice, eluyendo con el 0 al 40 por ciento de EtOAc en isohexano, para proporcionar el producto del título;

^{1}H RMN (400MHz, sulfóxido de dimetilo-d_6) δ 13.45 (1H, br s), 7.88 (1H, s), 5.74 (2H, s), 3.58 (5 horas, br s), 1.88 - 2.0 (11H, picos no resueltos).

Intermediario DB

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



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

El ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Intermediario D2) (500 miligramos, 1.591 milimoles) en metanol (15.91 mililitros) se trató con H_2SO_4 (0.0424 mililitros, 0.795 milimoles), y la solución se calentó a reflujo durante la noche.

El solvente se removió al vacío, y el aceite color café resultante se neutralizó a un pH de 7 utilizando bicarbonato de sodio saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mililitros), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 mililitros), salmuera (20 mililitros), se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano:EtOAc

(gradiente del 0 al 10 por ciento de EtOAc), proporcionó el compuesto del título como un polvo grisáceo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.3 (1H, s), 5.8 (2H, s), 4.1 (3H, s), 3.6 (3H, s), 1.9 (6H, s).

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

El 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-picolinato de metilo (100 miligramos, 0.305 milimoles) en acetonitrilo (3.05 mililitros) se trató con KI (202 miligramos, 1.218 milimoles), y Cloruro de TMS (0.156 mililitros, 1.221 milimoles), y se calentó a reflujo durante 6 horas. El solvente se removió al vacío, y el producto crudo se disolvió en EtOAc (20 mililitros), y se lavó con agua (10 mililitros, 2 veces), y salmuera (10 mililitros), se secó sobre un separador de fases, y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano:EtOAc (gradiente del 0 al 30 por ciento de EtOAc), proporcionó el compuesto del título como un polvo amarillo. LC-MS Rt = 1.11 minutos [M+H]+ 315.4 (Método 2minLC_v003).

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

El 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-hidroxi-5-(trifluoro-metil)-picolinato de metilo (62 miligramos, 0.168 milimoles) en 1,4-dioxano (1.5 mililitros) (seco), se trató con EtOH (0.020 mililitros, 0.335 milimoles), y trifenil-fosfina (88 miligramos, 0.335 milimoles), y la solución se agitó. Se agregó por goteo DEAD (0.053 mililitros, 0.335

milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió al vacío, y la purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano:EtOAc (gradiente del 0 al 10 por ciento de EtOAc) proporcionó el compuesto del título;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.3 (1H, s), 5.8 (2H, s), 4.5 (2H, q), 3.6 (3H, s), 1.9 (6H, s), 1.4 (3H, t).

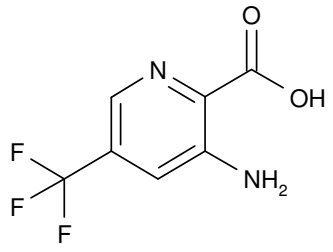
Paso 4: Ácido 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-etoxi-5-(trifluoro-metil)-picolínico

El 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-etoxi-5-(trifluoro-metil)-picolinato de metilo (140 miligramos, 0.409 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (2.045 mililitros). Se agregó NaOH (0.613 mililitros, 1.226 milimoles), y se calentó a reflujo durante 6 horas. El solvente se removió al vacío, y la mezcla resultante se diluyó con EtOAc (25 mililitros), y se acidificó a un pH de 1 utilizando HCl (5M). La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó utilizando un separador de fases, y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un aceite color amarillo.

LC-MS Rt = 1.26 minutos [M+H]+ 329.2 Método 2minLC_v003.

Intermediario E

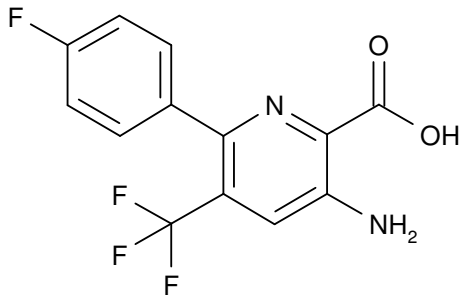
Ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico



A una solución en agitación del metil-éster del ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Intermediario A3) (1 gramo, 4.54 milimoles) en metanol (20 mililitros), se le agregó NaOH 2M (0.182 gramos, 4.54 milimoles). La solución color naranja se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto, y entonces se agregó agua (10 mililitros). La solución se acidificó a un pH de 1 con la adición de HCl 1M, y el producto se extrajo con EtOAc (150 mililitros). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mililitros), se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja; LC-MS Rt = 0.82 minutos [M+H]+ 207.1 (Método 2minLC_v002); ^{1}H RMN (400MHz, sulfóxido de dimetilo - d_6) δ 13.9 (1H, amplia joroba), 8.11 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.08 (2H, amplia joroba) (traza de EtOAc presente pero se correlaciona con la estructura propuesta).

Intermediario G

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



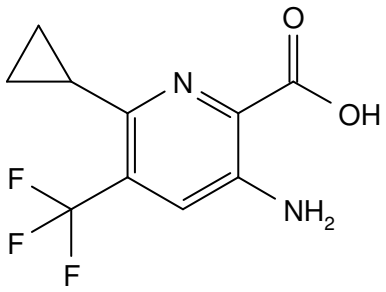
Una mezcla que comprendía ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Intermediario A) (1 gramo, 3.51 milimoles), ácido 4-fluoro-fenil-borónico (0.736 gramos, 5.26 milimoles), y dicloruro de 1,1'-bis-(difenil-fosfonio)-ferroceno-paladio (0.286

gramos, 0.351 milimoles), y Cs_2CO_3 1.0M (3.3 mililitros) en tetrahidrofurano (10 mililitros), se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se dividió entre dicloro-metano (100 mililitros) y NaOH 1 M (100 mililitros, 2 veces). La fase acuosa se acidificó con HCl 5M, y la solución lechosa resultante se extrajo en dicloro-metano (100 mililitros, 2 veces). La porción orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío, para proporcionar el producto como un aceite crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre un cartucho de sílice, eluyendo con un gradiente de DCM:metanol a partir del 0 por ciento al 10 por ciento de metanol, para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo pálido;

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400MHz) δ 12.9 (1H, br s, COOH), 7.7 (1H, s, CH, Ar-H), 7.4 (2H, m, Ar-H), 7.25 (2H, m, Ar-H), 7.1 (2H, br s, NH2).

Intermediario GA

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



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

Un frasco para microondas se cargó con metil-éster del ácido amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Intermediario A4) (0.5 gramos, 1.754 milimoles), ácido ciclopropil-borónico (0.753 gramos, 8.77 milimoles), y dicloruro de 1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno-paladio (0.143 gramos, 0.175 milimoles). La mezcla se absorbió como una solución en tetrahidrofurano (6 mililitros), y se inundó con N_2, se selló, y se calentó utilizando radiación de microondas a 150°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® (material de filtro), y se lavó a través del mismo con EtOAc (20 mililitros). El filtrado se dividió entre EtOAc (30 mililitros) y agua (50 mililitros). Las fases se separaron, y la porción orgánica se lavó con salmuera (30 mililitros), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío.

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

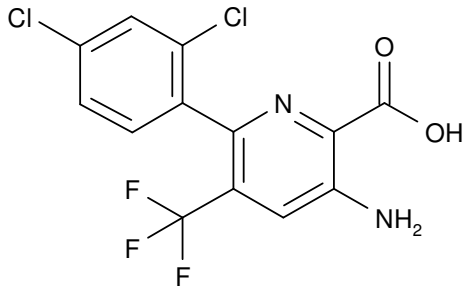
Paso 2: Ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-(trifluoro-metil)-picolínico

A una solución en agitación de ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-(trifluoro-metil)-picolínico (472 miligramos, 1.814 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros), se le agregó NaOH 2M (10 mililitros, 20.00 milimoles). La solución color naranja se agitó a temperatura

ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 mililitros), y el pH se ajustó a un pH de 6 con la adición de HCl 1M. El producto se extrajo con EtOAc (50 mililitros), y la porción orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título como un aceite color rojo/naranja. LC-MS Rt = 1.10 minutos [M+H]+ 247.1 (Método 2minLC_v003);

Intermediario H

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



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

El metil-éster del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Intermediario A4) (3 gramos, 10.03 milimoles), ácido 2,4-dicloro-fenil-borónico (2.297 gramos, 12.04 milimoles), fosfato de potasio (4.26 gramos, 20.06 milimoles), y Fibrecat® 1034A (Johnson Matthey, complejo de paladio soportado por polímero) (500 miligramos, 10.03 milimoles), se suspendieron en tolueno (50 mililitros), y agua (15 mililitros). La mezcla de reacción se calentó a 110°C bajo agitación vigorosa durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se agregó EtOAc (100 mililitros).

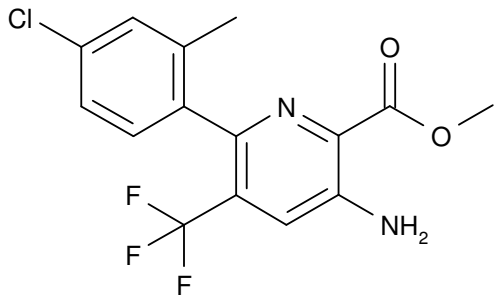
La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (15 mililitros). Se agregó MP-TMT (trimercapto-triazina enlazada con poliestireno macroporoso, 3 gramos, Polimern labs), y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó $MgSO_4$, y la suspensión se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y la purificación del residuo mediante cromatografía en fase inversa (columna C18 de 130 gramos), eluyendo con agua/MeOH, proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco; LS-MS Rt = 1.55 minutos [M+H]+ 365 (Método 2minLC_v002).

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

El metil-éster del ácido 3-amino-6-(2,4-dicloro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (0.9 gramos, 2.465 milimoles) se suspendió en metanol (15 mililitros), y se agregó NaOH 2M (2.465 mililitros, 4.93 milimoles) con agitación. Se agregó 1,4-dioxano (15.00 mililitros), y la solución se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió al vacío, y el residuo resultante se disolvió en agua (10 mililitros), y se acidificó cuidadosamente a un pH de 4 con la adición lenta de HCl 2M (2 mililitros) con agitación. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mililitros), y la porción orgánica se lavó con salmuera, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (columna C18 de 130 gramos), eluyendo con agua/MeOH, para proporcionar el compuesto del título; LS-MS Rt = 1.57 minutos [M+H]+351.0 (Método 2minLC_v002).

Intermediario I

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



Este compuesto se preparó a partir del metil-éster del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Intermediario A4), y ácido 4-cloro-2-metil-fenil-borónico, de una manera análoga al Intermediario H; LC-MS Rt =1.53 minutos, [M+H]+ 331 (Método 2minLC_v002).

Intermediario J

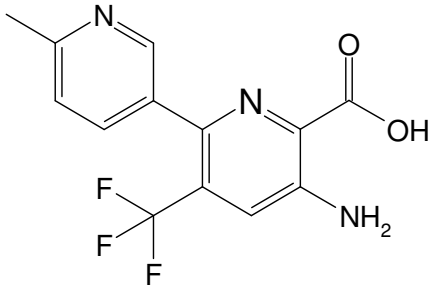
2-amino-metil-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

A una mezcla agitada de una solución de amonio al 35 por ciento (1 mililitro), y dietil-éter (1 mililitro), se le agregó por goteo 3,3,3-trifluoro-2-(trifluoro-metil)-1,2-propenóxido (500 miligramos, 2.78 milimoles), y la mezcla de reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se separó, y la capa acuosa se extrajo con dietil-éter (3 mililitros, 2 veces). Las porciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío, para dar un sólido cristalino blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.20 (amplia), 3.30 (amplia), 3.15 (s), 3.02 (s), 2.50 (s, DMSO). ^{19}F RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ -85 (CF3),

-84.5 (CF3).

Intermediario K

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



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

Este compuesto se preparó a partir del metil-éster del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Intermediario A4), y ácido 2-metil-piridin-5-borónico, de una manera análoga al ácido 3-amino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Intermediario G); LC-MS Rt 0.96 minutos [M+H]+ 312 (Método 2minLC_v002); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.69 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 7.10 (2H, s), 3.82 (3H, s), 2.52 (3H, s).

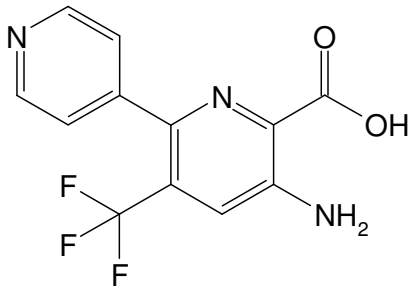
Intermediario K: Ácido 5-amino-6'-metil-3-(trifluoro-metil)-2,3'-bipiridin-6-carboxílico

Este compuesto se preparó a partir del metil-éster del ácido 5-amino-6'-metil-3-trifluoro-metil-[2,3']-bipiridinil-6-carboxílico de una manera análoga al metil-éster del ácido 3-amino-6-(4-cloro-2-metil-fenil)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Intermediario I); LC-MS

Rt 0.90 minutos; [M+H]+ 298 (Método 2minLC_v002); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (1H, amplia), 8.45 (1H, s), 7.72 (2H), 7.32 (1H, d), 7.12 (2H, amplia), 2.51 (3H).

Intermediario KA

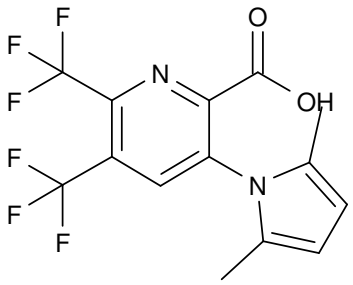
Ácido 5-amino-3-(trifluoro-metil)-2,4'-bipiridin-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermediario K, utilizando el ácido borónico apropiado en el Paso 1; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.00 (1H, amplia), 8.65 (2H, d), 7.65 (1H, s), 7.43 (2H, d), 7.18 (2H, amplia).

Intermediario M

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



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

Una mezcla agitada de KF (2.12 gramos, 5.62 milimoles), y CuI

(0.490 gramos, 8.43 milimoles) se calentó en un frasco para microondas sellado de 10.0 a 20.0 mililitros al vacío, hasta que empezó a aparecer un color verdoso claro. El frasco se colocó entonces bajo nitrógeno para enfriarse. Entonces se agregó una solución del metil-éster del ácido 6-bromo-3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Intermediario D) (2.64 mililitros, 16.86 milimoles) en 1:1 de N,N-dimetil-formamida seca/NMP seca (14 mililitros), seguida por TMS-CF_3 (2.64 mililitros, 16.86 milimoles). Luego se utilizó un septo nuevo para sellar el frasco, y la mezcla de reacción se calentó utilizando radiación de microondas con agitación a 100°C durante 3 horas, y se dejó enfriar. La mezcla se agregó a una solución de NH_3 5M (50 mililitros), y entonces se extrajo con dietil-éter (50 mililitros, 4 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución NH_3 5M (20 mililitros, 3 veces), HCl 1M (50 mililitros), solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mililitros, 2 veces), salmuera (50 mililitros), se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío, para dar un aceite color café. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con Iso-hexano / EtOAc, del 0 al 10 por ciento, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja; LC-MS Rt 1.37 minutos; MS m/z 367.1 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

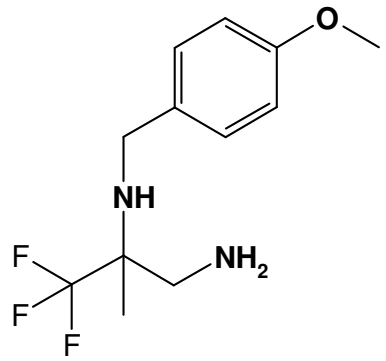
Intermediario M: Ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico

A una solución agitada del metil-éster del ácido 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5,6-bis-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (1.28 gramos,

3.49 milimoles) en metanol (25 mililitros), se le agregó NaOH 1M (7 mililitros, 6.99 milimoles), y la mezcla de reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se removió al vacío, y se agregó agua (20 mililitros) al residuo restante. El pH se ajustó a un pH de 4/5 mediante la adición de HCl 1M. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mililitros, 3 veces), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mililitros), se secaron ($MgSO_4$), se concentraron al vacío, y se secaron en un horno al vacío (50°C) durante la noche, para dar el producto del título crudo como un sólido color naranja, el cual se utilizó sin mayor purificación; LC-MS: Rt 1.23 minutos; MS m/z 353.1 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

Intermediario N

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



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

A una solución en agitación de trifluoro-acetona (7.75 gramos, 69.2 milimoles) en dietil-éter (60 mililitros) a -40°C, se le agregaron

4-metoxi-bencil-amina (9.49 gramos, 69.2 milimoles), y trietil-amina (14 gramos, 138 milimoles) en dietil-éter (40 mililitros). Se agregó por goteo una mezcla enfriada (0°C) mezcla de $TiCl_4$ (6.56 gramos, 34.6 milimoles) en hexano (40 mililitros) durante 10 minutos, y la mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 20 minutos, y se agitó a 50°C durante 2.5 horas. El precipitado inorgánico se removió mediante filtración, y se lavó con dietil-éter. El filtrado se concentró al vacío, para proporcionar un aceite amarillo. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 por ciento al 25 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el producto del título.

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

A una solución enfriada (0°C) de 1-(4-metoxi-fenil)-N-(1,1,1-trifluoro-propan-2-iliden)-metanamina (4.41 gramos, 19.07 milimoles) en dicloro-metano (100 mililitros), se le agregó ciano-trimetil-silano (2.84 gramos, 28.6 milimoles), y bromuro de magnesio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 horas, y entonces se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (200 mililitros). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la fase orgánica se separó, se lavó con una porción adicional de $NaHCO_3$ saturado (100 mililitros), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

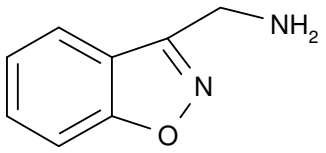
Paso 3: 3,3,3-trifluoro-N2-(4-metoxi-bencil)-2-metil-propan-1,2-diamina

A una solución enfriada (0°C) de 3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxi-bencil-amino)-2-metil-propano-nitrilo (1.5 gramos, 5.81 milimoles) en dietil-éster seco (50 mililitros), se le agregó $LiAlH_4$ (11.62 mililitros de una solución 2M en tetrahidrofurano), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se hidrolizó mediante la adición sucesiva de KOH al 15 por ciento en agua, y agua. El precipitado resultante se filtró sobre Celite® (material de filtro), y la porción orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el producto del título; ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.97 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.60 (1H, s), 3.97 (3H, s), 3.77 (1H, m), 3.56 (1H, m), 1.37 (3H, s)

LC-MS: Rt 3.22 minutos; MS m/z 412.3 [M+H]+; Método 10minLC_v003.

Intermediario O

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



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

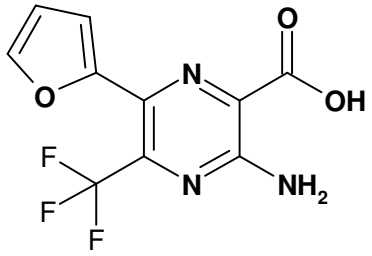
Intermediario P

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

Una solución del metil-éster del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico (Intermediario A4) (500 miligramos, 1.672 milimoles), 2-(tributil-estanil)-oxazol (0.704 mililitros, 3.34 milimoles), y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (193 miligramos, 0.167 milimoles) en dioxano (10 mililitros), se calentó a reflujo durante 13 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente durante 8 horas, el solvente se evaporó y el residuo resultante se trituró con metanol caliente para remover una impureza sólida amarilla. El material crudo restante se utilizó sin mayor purificación. LC-MS: Rt 0.95 minutos; MS m/z 288 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

Intermediario PA

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



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

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

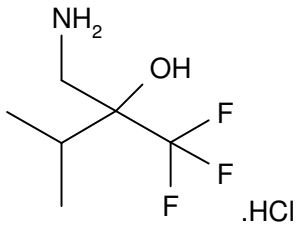
metilo (Intermediario P)

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

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

Intermediario Q

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



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

Una solución enfriada (0°C) de hidróxido de litio (0.048 gramos, 2.015 milimoles) en agua (20 mililitros) se agitó y se trató con nitro-metano (1.23 gramos, 20.15 milimoles), 1,1,1-trifluoro-3-metil-butan-2-ona (3.11 gramos, 22.17 milimoles), cloruro de cetil-trimetil-amonio (0.871 gramos, 2.72 milimoles), y $MgSO_4$ (0.485 gramos, 4.03 milimoles). La suspensión blanca se agitó a 0°C durante 1 hora, y entonces a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla bifásica resultante se separó, y la capa inferior más densa se recolectó y se disolvió en dietil-éter (30 mililitros). La mezcla se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío, para dar un aceite amarillo pálido. El aceite se absorbió en dietil-éter (10

mililitros), y se pasó a través de un cartucho SCX-2 previamente empacado, eluyendo con el 100 por ciento de dietil-éter. El filtrado se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.74 (1H, d), 4.59 (1H, d), 4.29 (1H, s), 2.29 (1H, m), 1.1 (6H, dos juegos de dobletes no resueltos)

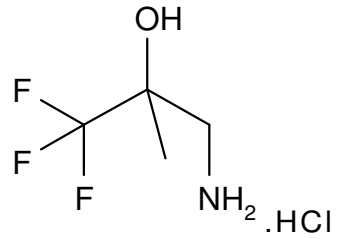
Paso 2: Cloruro de 2-hidroxi-3-metil-2-(trifluoro-metil)-butan-1-aminio

A una solución de 1,1,1-trifluoro-3-metil-2-(nitro-metil)-butan-2-ol (753 miligramos, 3.74 milimoles) en EtOH (10 mililitros) en un recipiente de hidrogenación de vidrio a presión media de 25 mililitros bajo N_2, se le agregó Pd al 10 por ciento sobre carbón (39.8 miligramos, 0.374 milimoles). El recipiente se inundó con N_2, seguido por H_2 (22.64 miligramos, 11.23 milimoles) a una presión de 5 bar, y se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla se filtró a través de Celite®, y se lavó a través de del mismo con EtOH (30 mililitros), seguido por dicloro-metano (10 mililitros). El filtrado se concentró al vacío, para dar un aceite incoloro. El producto crudo se absorbió en metanol (20 mililitros), y se trató con una solución de HCl 1.25M en metanol. La solución incolora resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

^{1}H RMN (400MHz, sulfóxido de dimetilo - d_6) δ 8.04 (3H, pico amplio), 6.74 (1H, s), 3.58 (pico amplio), 3.6 (2H, m), 2.12 (1H, m), 0.99 (6H).

Intermediario R

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



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

Al LiOH (0.193 gramos, 8.06 milimoles) en un matraz de fondo redondo, de 3 cuellos, se le agregaron agua (25 mililitros), nitro-metano (3.76 mililitros, 81 milimoles), y trifluoro-acetona (7.95 mililitros, 89 milimoles). Se agregaron cloruro de cetil-trimetil-amonio (3.8 gramos, 10.88 milimoles), y $MgSO_4$ (1.9 gramos, 16.12 milimoles), y la solución amarilla resultante se agitó a 20-25°C durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió en dietil-éter (120 mililitros), y se lavó con agua (200 mililitros, 3 veces), y salmuera (100 mililitros, 1 vez). La porción orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.7 (1H d), δ 4.5 (1H, d), δ 3.7 (1H, amplia), δ 1.6 (3H, s).

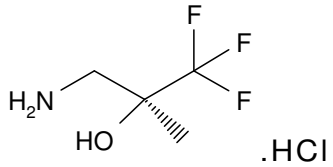
Paso 2: Clorhidrato de 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol

Se agregó Pd/C (1 gramo) a un recipiente de vidrio de 200 mililitros. Se agregó etanol (50 mililitros, seco), con precaución, bajo una atmósfera de CO_2. Se disolvió 1,1,1-trifluoro-2-metil-3-nitro-propan-2-ol (10 gramos, 57.8 milimoles) en etanol (50 mililitros,

seco), y se agregó al recipiente de vidrio. La mezcla de reacción se puso bajo una presión positiva de hidrógeno (5 bar) a temperatura ambiente, y se hidrogenó durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® (material de filtro), y se lavó con un exceso de etanol. El solvente se removió al vacío, para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se disolvió en metanol (50 mililitros), y se trató por goteo con HCl (1M) en metanol (30 mililitros). La solución se dejó agitándose durante 30 minutos y se concentró al vacío, destilándose azeotrópicamente con MeCN, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco ceroso; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.3 (3H, amplia s), 6.9 (1H, amplia), 3.0 (2H, q), 1.4 (3H, s).

Intermediario RA

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



.HCl

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

A una suspensión en agitación de clorhidrato de amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol (Intermediario R) (1.5 gramos, 8.35 milimoles) en dicloro-metano (50 mililitros), se le agregó trietil-amina 93.54 gramos, 35.0 milimoles), seguida por 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il-carbonato de bencilo (1.983 gramos, 7.96 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, y entonces se diluyó

con agua. La porción orgánica se separó utilizando un separador de fases, y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 70 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el producto del título; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 (6H, m), 5.98 (1H, s), 5.05 (2H, s), 3.31 (1H, m), 3.18 (1H, m), 1.21 (3H. s) LC-MS: Rt 1.05 minutos; MS m/z 278.1 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

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

El 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil-carbamato de bencilo (1.7 gramos) se disolvió en 2-propanol (10 mililitros), y se purificó utilizando las siguientes condiciones cromatográficas:

Fase móvil: 10 por ciento de 2-propanol / 90 por ciento de CO_2

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

Detección: UV aproximadamente 220 nanómetros.

Velocidad de flujo: 10 mililitros/minuto.

Concentración de la muestra: 1.7 gramos en 10 mililitros de 2-propanol

Volumen de inyección: 75 microlitros

Primer pico eluido: Rt = 6.94 minutos (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil-carbamato de bencilo

Segundo pico eluido: Rt = 8.04 minutos (S)-3,3,3-trifluoro-2-

hidroxi-2-metil-propil-carbamato de bencilo (Estereoquímica confirmada mediante el análisis del compuesto final preparado por medio de los siguientes pasos).

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

Una mezcla que comprendía (S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil-carbamato de bencilo en EtOH (165 mililitros) se bombeó a través de un Cubo-H (reactor de hidrogenación, de 1 a 2 mililitros/minuto, presión de 1 bar, temperatura ambiente) durante 8 horas utilizando un cartucho catalizador de paladio al 10 por ciento sobre carbón. Se agregó HCl 1.25 M en metanol (130 mililitros), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El solvente se removió al vacío, destilándose azeotrópicamente con MeCN, para proporcionar el producto del título como un polvo blanco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.3 (3H, amplia), 6.8 (1H, s), 3.0 (2H, s), 1.5 (3H, s).

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

Intermediario S

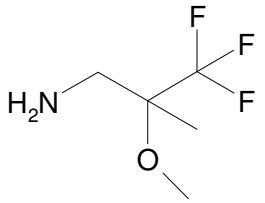
2-amino-metil-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

El 3,3,3-trifluoro-2-(trifluoro-metil)-1,2-propenóxido (1 gramo, 5.55 milimoles), se agregó a una solución agitada de amoníaco acuoso (0.88 gramos/mililitro, 3 mililitros), y dietil-éter (3 mililitros). La solución incolora resultante se agitó a temperatura ambiente

durante 3 horas. La mezcla bifásica se separó, y la porción acuosa se extrajo adicionalmente con dietil-éter (5 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío, (sin calentamiento), para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco, el cual se utilizó sin mayor purificación; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) señales no asignadas δ 4.20 (amplia), 3.15 (s).

Intermediario T

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



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

Una mezcla que comprendía 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil-amonio (0.9g), anhídrido ftálico (1.039 g), y di-isopropil-etil-amina (2.188 mililitros) en cloroformo (30 mililitros), se calentó a 70°C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua y se pasó a través de un separador de fases. La fase orgánica se redujo a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo en el 0 por ciento al 30 por ciento de iso-hexano:EtOAc, para dar el producto del título; ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.92 (2H, m), 7.85 (2H, m), 3.95 (2H, m), 1.36 (3H, s).

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

A una solución en agitación de 2-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-isoindolina-1,3-diona (250 miligramos, 0.915 milimoles) a 0°C en tetrahidrofurano (8 mililitros), se le agregó NaH (80 miligramos, 2 milimoles). Después de 30 minutos, se agregó yoduro de metilo (1.299 gramos, 9.15 milimoles). La mezcla de reacción se dejó agitándose en un baño de hielo, y se dejó calentar a 25°C durante 3.5 horas. La reacción se apagó con NH_4Cl saturado, y la mezcla se extrajo con dicloro-metano. El extracto orgánico se separó utilizando un separador de fases, y la purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo en el 0 por ciento al 30 por ciento de iso-hexano:EtOAc, proporcionó el producto del título; ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.91 (2H, m), 7.85 (2H, m), 3.97 (2H, m), 3.44 (3H, s), 1.42 (3H, s);

LC-MS: Rt 1.17 minutos; MS m/z 288.10 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

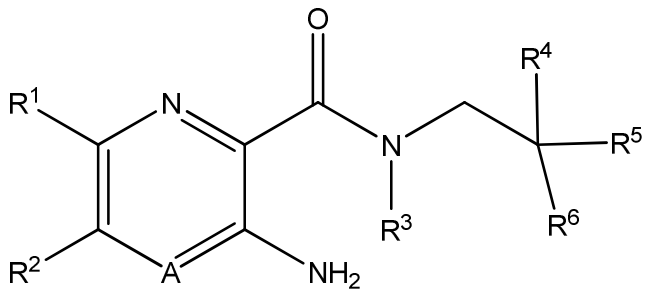
Paso 3: 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metil-propan-1-amina

Una mezcla que comprendía 2-(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metil-propil)-isoindolina-1,3-diona (272 miligramos, 0.95 milimoles), e hidrazina (0.033 mililitros, 1.045 milimoles) se agitó a 75°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío, para proporcionar el producto del título, el cual se utilizó sin mayor purificación (no hay datos de caracterización disponibles).

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

Modalidades/Cláusulas de Consistencia

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



I

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

A es N o CR^{4a};

R^1 es H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono; alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; halógeno; $SO_2NR^8R^9$; SO_2R^{10}; S-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; S-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-

arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; CN; $NR^{11}R^{12}$; $CONR^{13}R^{14}$; $NR^{13}SO_2R^{15}$; $NR^{13}C(O)R^{15}$ y CO_2R^{15}, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z;

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

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

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

carbono, y -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z; o

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

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

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

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

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

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

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

m es 0, 1, 2 ó 3;

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

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

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

Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo,

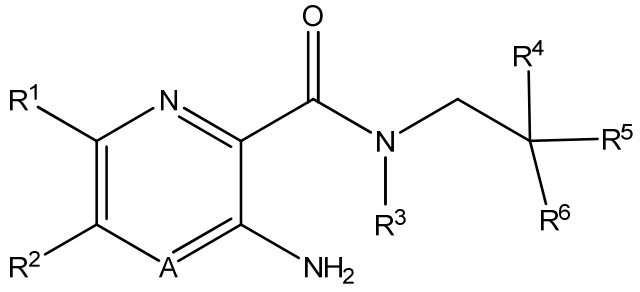
CN, NO_2, halógeno, o un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S;

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

a 6 átomos de carbono o C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)$_2$; o

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

Modalidad 2: El compuesto de la fórmula I:



I

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

A es N o CR^{4a};

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

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

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

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

R^5 es $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_m-OR'$; alcoxilo de 1 a 8 átomos

de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-CO_2R^{15}; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono o -grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde el -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, y -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z;

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

R^6 es H, y R^5 es -$(CH_2)_m$-$NR^{17}R^{18}$, -$(CH_2)_m$-OR', alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos

de halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-CO_2R^{15}, en donde los grupos -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, y -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z; o

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

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

R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono con los que están enlazados, forman un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a

partir de N, O, y S, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z; o

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

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

m es 0, 1, 2 ó 3;

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

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

seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z; o

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

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

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14

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

R^{19} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que incluye uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; $S(O)_2$-arilo; $S(O)_2$-alquilo de 1 a 6 átomos de

carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes de arilo y heterocíclico están ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Modalidad 3: El compuesto de acuerdo con la modalidad 1 ó 2, en donde:

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

Modalidad 4: El compuesto de acuerdo con las modalidades 1 a 3, en donde:

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

Modalidad 5: El compuesto de acuerdo con las modalidades 1 a 4, en donde:

R^1 es $-CH_3$ o CF_3.

Modalidad 6: El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, 2 ó 3, en donde:

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

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

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

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

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

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

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

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

Modalidad 13: El compuesto de acuerdo con las modalidades

1 a 12, en donde R^5 proporciona un heteroátomo y dos átomos de carbono a partir del nitrógeno de amida, en donde el heteroátomo es oxígeno o nitrógeno.

Modalidad 14: El compuesto de acuerdo con las modalidades 1 a 13, en donde:

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

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

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

m es 0, 1 ó 2;

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

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

o

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

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

Modalidad 15: El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde:

R^3 es H;

R^4 es H o Me;

R^{4a} es H;

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

m es 0 ó 1;

R' es H;

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

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

R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H; o alquilo de 1 a

4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

Modalidad 16: El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde:

R^3 es H;

R^4 es H o Me;

R^{4a} es H;

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

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

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

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

Modalidad 17: El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde:

R^3 es H;

R^4 es H o Me;

R^{4a} es H;

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

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente

sustituido por uno o más átomos de halógeno; y

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

Modalidad 18: El compuesto de acuerdo con las modalidades 1 a 13, en donde:

R^3 es H;

R^{4a} es H;

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

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

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

R^3 es H;

R^{4a} es H;

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

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

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

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

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

R^3 es H;

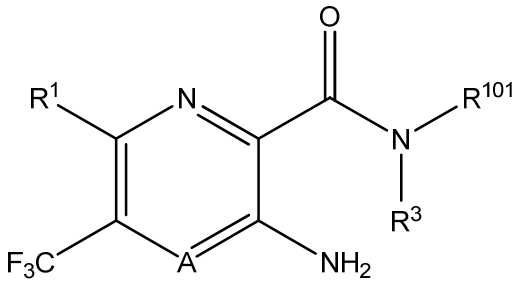
R^{4a} es H;

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

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

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

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

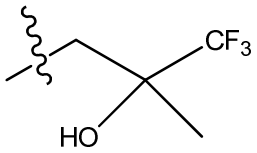


II

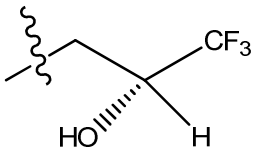
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

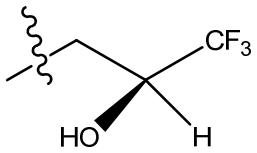
R^{101} se selecciona a partir de los siguientes:



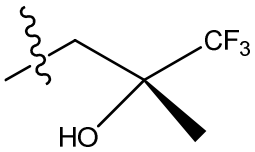
,



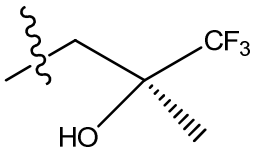
,



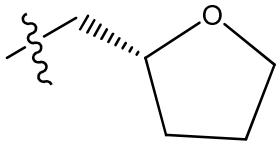
,



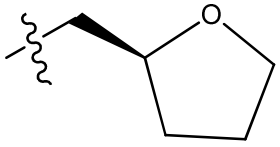
,



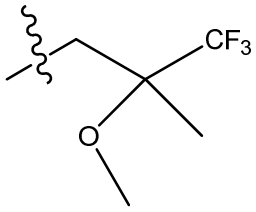
,



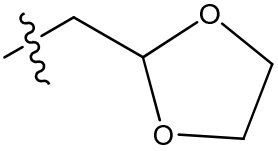
,



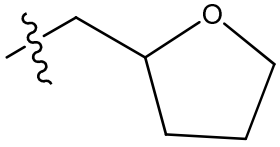
,



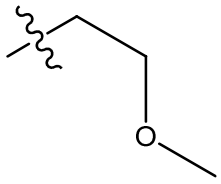
,



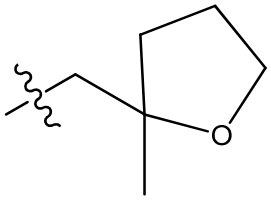
,



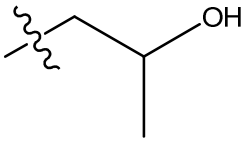
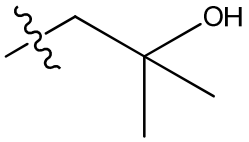
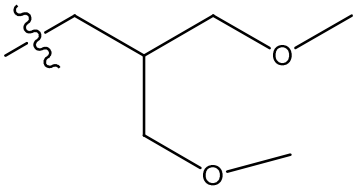
,

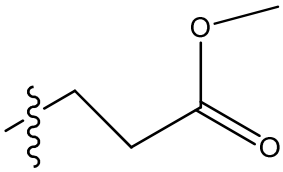
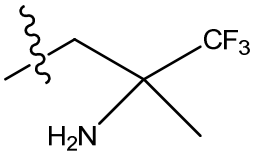
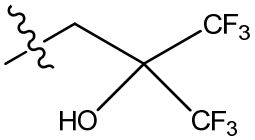


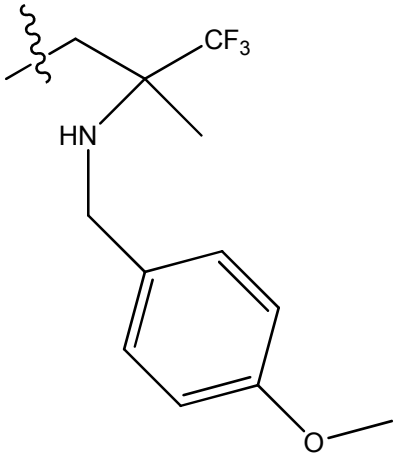
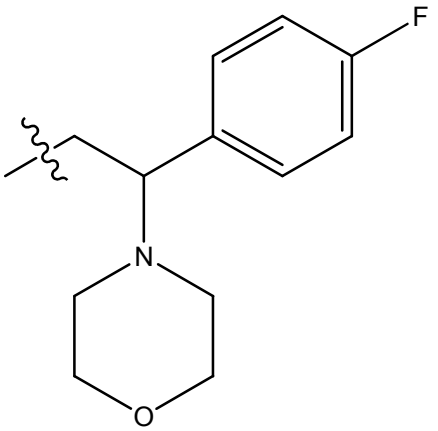
,

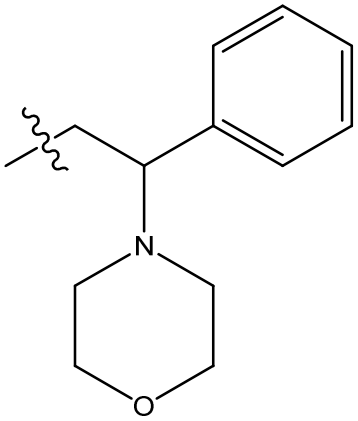
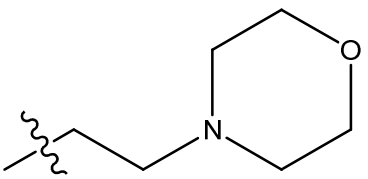


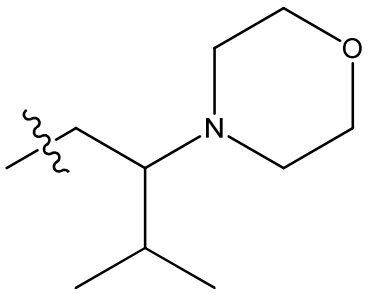
,


OH
,

OH
,

O
O
,

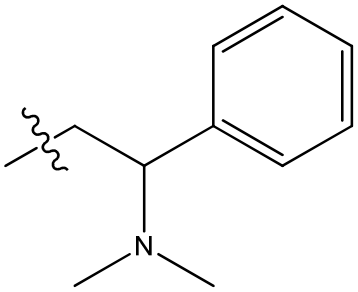

O
O
,

CF3
H2N
,

CF3
HO
CF3
,


CF3
HN
O
,

F
N
O
,

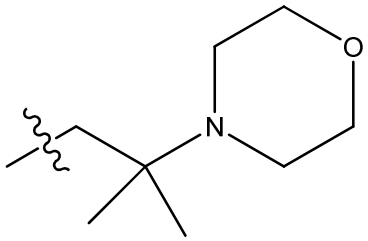

N
O
,

O
N
,


O
N

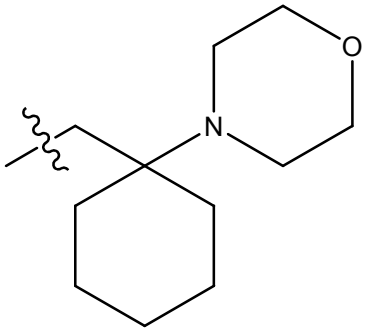
,


N

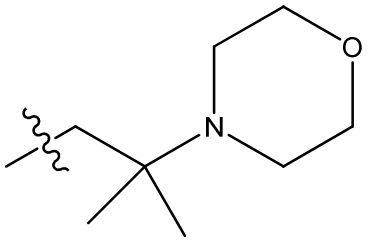
,


O
N

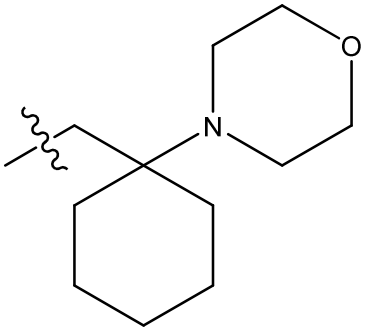
,


O
N

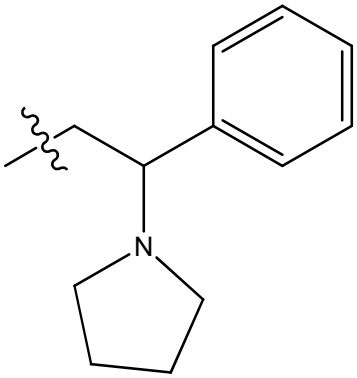
,


O
N

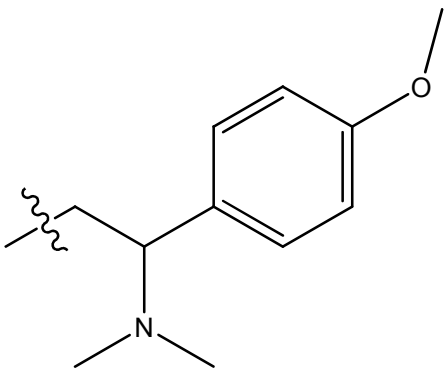
,


O
N

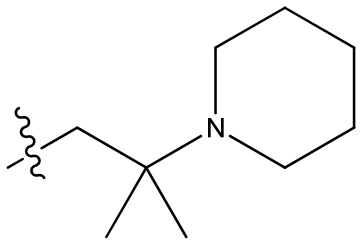
,


N

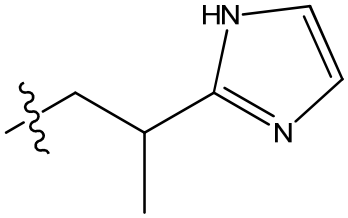
,


O
N

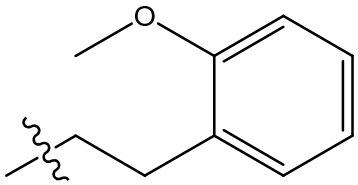
,



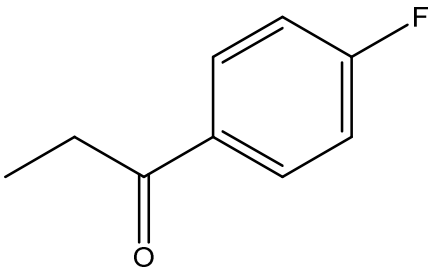
,



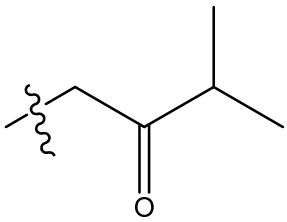
,



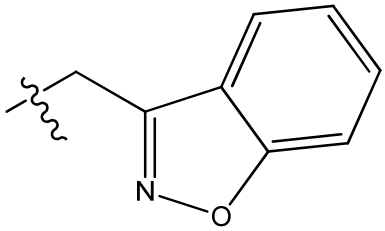
,



,



, o

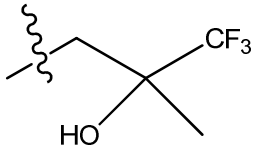


.

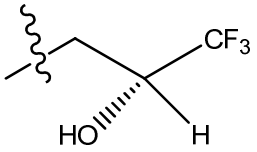
Modalidad 22: El compuesto de acuerdo con la modalidad 21, en donde:

R^3 es H;

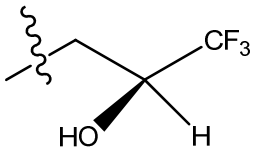
R^{101} es

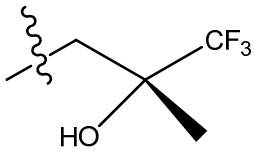


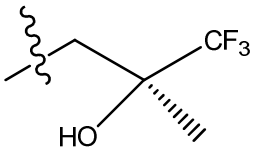
,



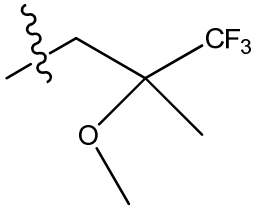
,

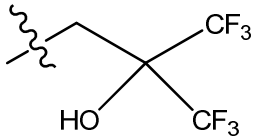


, 

, 

,



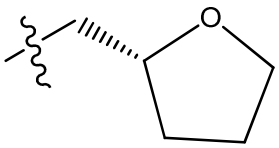
, 

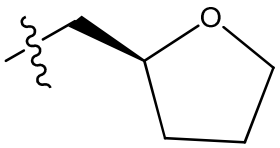
.

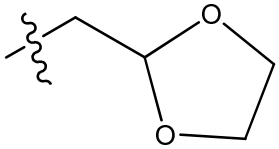
Modalidad 23: El compuesto de acuerdo con la modalidad 21, en donde:

R^3 es H;

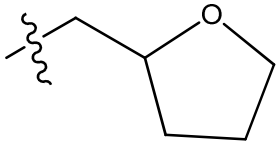
R^{101} es:

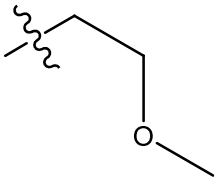


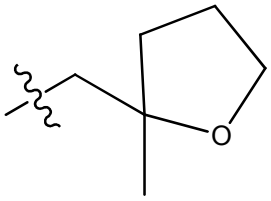
, 

, 

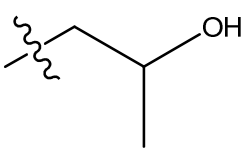
,

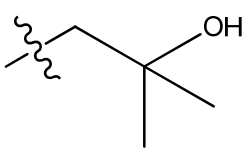


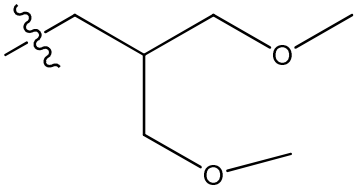
, 

, 

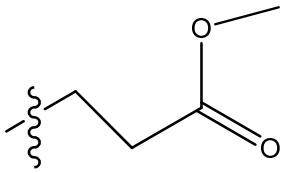
,



, 

, 

,

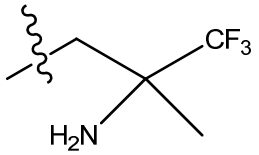
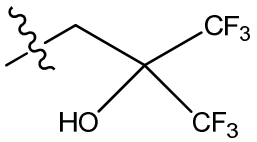


o .

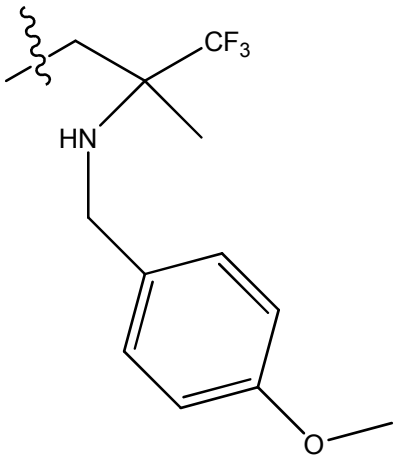
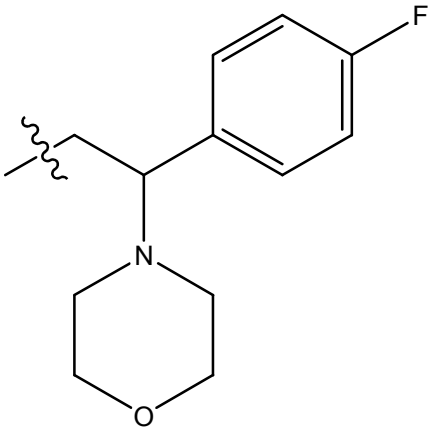
Modalidad 24: El compuesto de acuerdo con la modalidad 21, en donde:

R^3 es H;

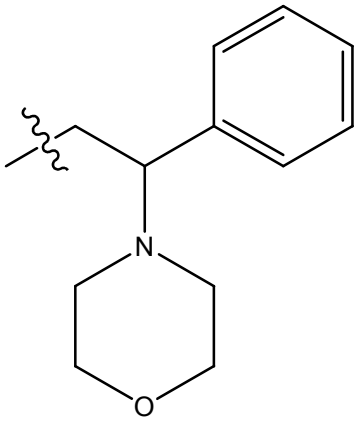
R^{101} es:

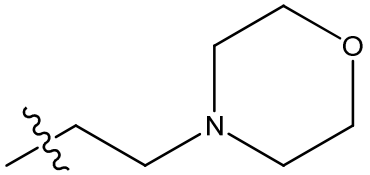
, ,

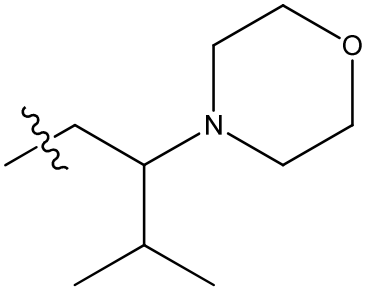
, ,


N
O

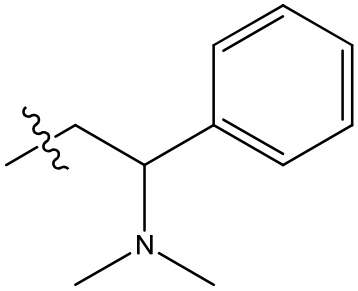
,


O
N

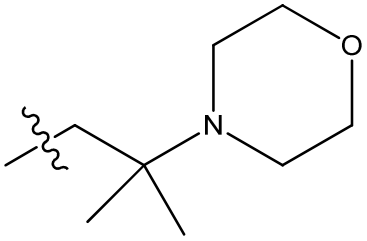
,


O
N

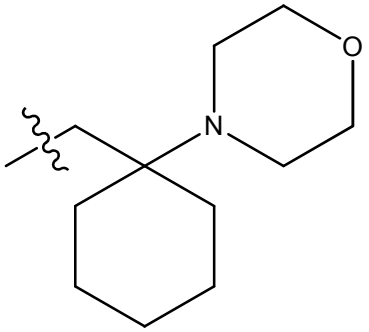
,


N

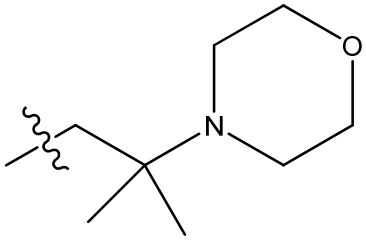
,


O
N

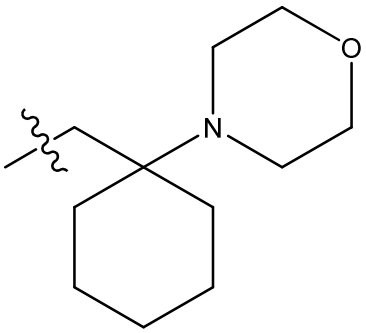
,


O
N

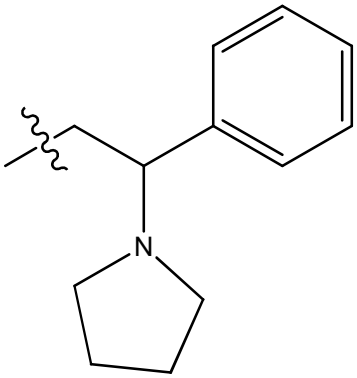
,


O
N

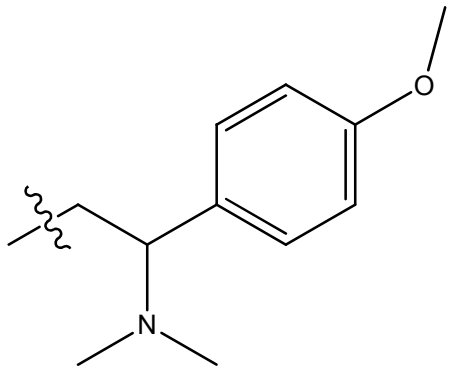
,


O
N

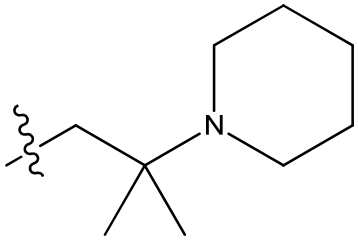
,



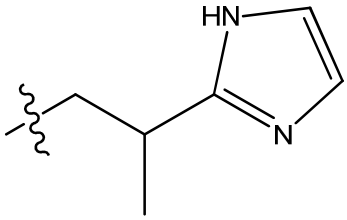
,



,



, o

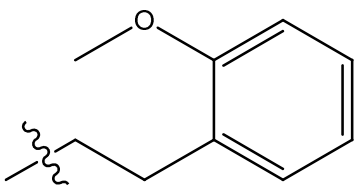


.

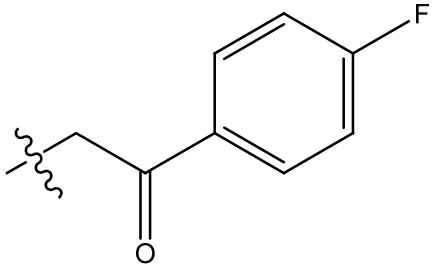
Modalidad 25: El compuesto de acuerdo con la modalidad 21, en donde:

R^3 es H;

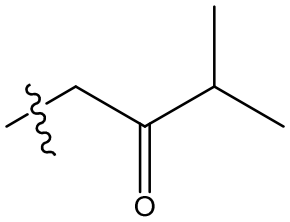
R^{101} es:



,



, o



.

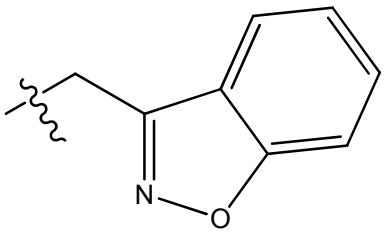
Modalidad 26: El compuesto de acuerdo con las modalidades 1 a 13, en donde:

R^3 es H;

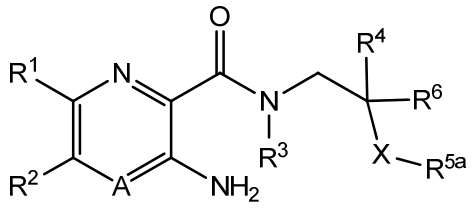
R^{101} es -(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos arilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes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

Modalidad 27: El compuesto de acuerdo con la modalidad 21 ó 26, en donde:

R^3 es H;

R^{101} es  .

Modalidad 28: El compuesto de la fórmula III:



III

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

A es N o CR^{4a};

X es NR^{y} u O;

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

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

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

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

R^{5a} es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono o -grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico

contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde el -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, y -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z;

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

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

0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z; o

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

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

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

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

R^{12}, R^{14}, y R^{15} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono; alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a

4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z; o

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

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

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

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

R^{19} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo

heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que incluye uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; $S(O)_2$-arilo; $S(O)_2$-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes de arilo y heterocíclico están ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Modalidad 29: El compuesto de acuerdo con la modalidad 28, en donde:

A es N o CR^{4a};

X es NR^y u O;

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

sustituyentes Z;

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

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

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

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

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

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; OH; CN; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de

6 átomos de carbono; o -grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde el -arilo de 6 átomos de carbono, y -grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z; o

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

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

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

Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN,

NO_2, halógeno, o un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o -CN;

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

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a

partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)NH_2$, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)$_2$; o

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

Modalidad 30: El compuesto de acuerdo con la modalidad 28 ó 29, en donde:

A es N o CR^{4a};

X es NR^y u O;

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

R^2 es CF_3;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R^{19} es H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-grupo

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

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

Modalidad 31: El compuesto de acuerdo con las modalidades 28 a 30, en donde:

A es N o CR^{4a};

X es NR^{y} u O;

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

R^2 es CF_3;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Modalidad 35: El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde R^2 es CF_3CF_2-, $(CF_3)_2CH$-, CH_3-CF_2-, CF_3CF_2-, CF_3, CF_2H-, CH_3-CCl_2-, $CF_3CFCClH$-, CBr_3, CBR^2H-$CF_3CF_2CHCF_3$ o $CF_3CF_2CF_2CF_2$-.

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

Modalidad 37: El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el compuesto es un

enantiómero sustancialmente puro con la configuración S.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-

trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

de metilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Modalidad 40: El compuesto de acuerdo con la modalidad 39, en donde el compuesto es:

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

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

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

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

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

Modalidad 41: El compuesto de acuerdo con la modalidad 2, 21 ó 28, en donde el compuesto es:

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

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

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

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

(3-metil-2-morfolin-4-il-butil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-

5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

(1-morfolin-4-il-ciclohexil-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

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

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

[2-(4-metoxi-fenil)-2-pirrolidin-1-il-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

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

[2-dimetil-amino-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico.

Modalidad 42: El compuesto de acuerdo con la modalidad 2, 21 ó 28, en donde el compuesto es:

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

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

(3-metil-2-morfolin-4-il-butil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

(1-morfolin-4-il-ciclohexil-metil)-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

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

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

[2-(4-metoxi-fenil)-2-pirrolidin-1-il-etil]-amida del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-pirazin-2-carboxílico;

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

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

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

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

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

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

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

Modalidad 43: El compuesto de acuerdo con la modalidad 39, en donde el compuesto es:

(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 3-

amino-6-bromo-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Modalidad 44: El uso de un compuesto de acuerdo con las modalidades 1 a 43, en la elaboración de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, o para la hidratación de las

mucosas.

Modalidad 45: El uso de un compuesto de acuerdo con las modalidades 1 a 43, en la elaboración de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad mediada por el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR).

Modalidad 46: El uso de un compuesto de acuerdo con la modalidad 42, en la elaboración de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad mediada por el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), en donde la enfermedad es fibrosis quística (CF) o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Modalidad 47: El uso de un compuesto de acuerdo con las modalidades 1 a 43, en la elaboración de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de fibrosis quística.

Modalidad 48: Una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), la cual comprende:

el compuesto de acuerdo con las modalidades 1 a 43, y

uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Modalidad 49: Una composición farmacéutica, de acuerdo con la modalidad 48, en donde la enfermedad o el trastorno es fibrosis quística (CF) o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Modalidad 50: Una composición farmacéutica, de acuerdo con la modalidad 49, en donde la enfermedad o el trastorno es fibrosis quística (CF).

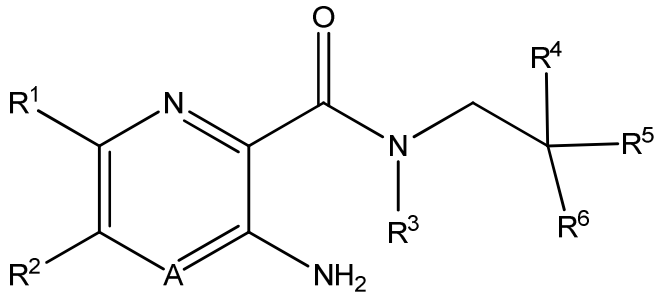
Modalidad 51: Una combinación farmacéutica, la cual comprende:

un primer agente activo, el cual comprende el compuesto de acuerdo con las modalidades 1 a 43, y

un segundo agente activo seleccionado a partir de agentes osmóticos, bloqueadores de ENaC, agentes anti-inflamatorios, agentes broncodilatadores, agentes anti-histamínicos, agentes anti-tusivos, agentes antibióticos, y sustancias de fármaco de ADNsa, en donde el primero y segundo agentes activos pueden estar en la misma o diferente composición farmacéutica.

Modalidad 52: una combinación farmacéutica de acuerdo con la modalidad 51, en donde el segundo agente activo es un bloqueador de EnaC.

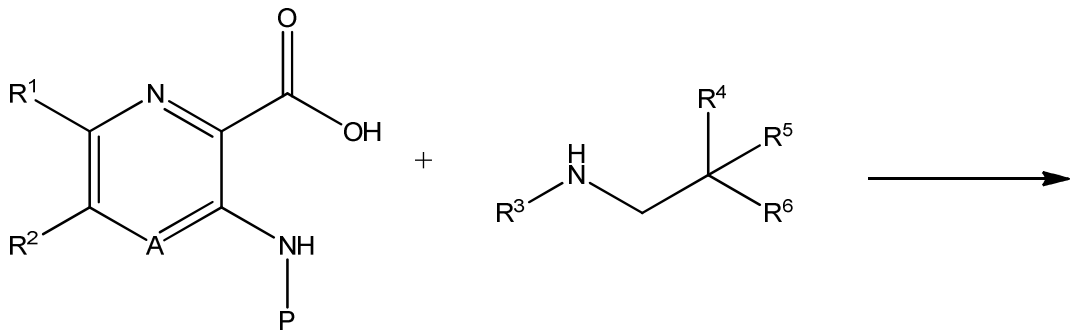
Modalidad 53: Un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I):



I

el cual comprende:

hacer reaccionar un compuesto 1 con el compuesto 2 en una reacción de acoplamiento de péptidos,



1 **2**

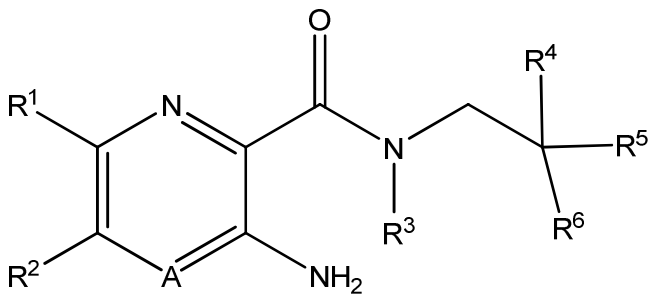
en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente, y p es un grupo protector de amino adecuado;

remover los grupos protectores y aislar el compuesto de la fórmula I.

Modalidad 54: El proceso de acuerdo con la modalidad 49, en donde la condición de acoplamiento de péptidos es HATU en un solvente aprótico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



I

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

A es N o CR^{4a};

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

heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z;

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

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

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

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

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; OH; CN; halógeno; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14

átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S; en donde el cicloalquilo, cicloalquenilo, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, y -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z; o

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

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

R^4 y R^5 forman juntos un grupo oxo (C=O), y R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono

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

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

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

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

m es 0, 1, 2 ó 3;

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

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

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

Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$,

$C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halógeno, o un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S;

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

átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)NH_2$, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)$_2$; o

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

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es CR^{4a}.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 2, en donde:

R^1 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 8

átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; halógeno; $NR^{11}R^{12}$, arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos arilo y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

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

5. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

R^1 es arilo, en donde arilo es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

R^2 es CF_3.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

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

R^5 es alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente

sustituido por uno o más átomos de halógeno; $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_m-OR'$; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z;

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo de 6 a 14 átomos de carbono, en donde el arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z; o

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

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

m es 0 ó 1;

R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones anteriores, en donde:

A es CR^{4a};

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

R^2 es CF_3;

R^3 es H, CH_3 o CF_3;

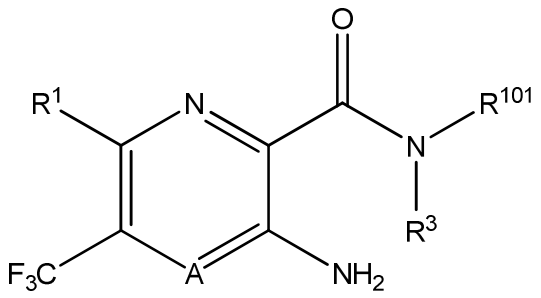
R^4 es H o Me;

R^{4a} es H;

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

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

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable;

en donde:

A es N o CR^{4a};

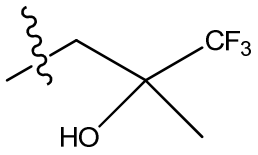
R^a es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

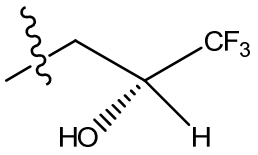
R^1 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente

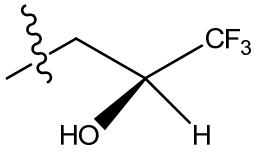
sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; halógeno; $NR^{11}R^{12}$, arilo de 6 a 14 átomos de carbono; o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, en donde el grupo heterocíclico contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los grupos arilo y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z;

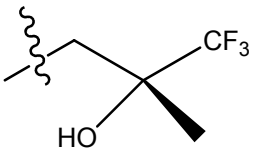
R_3 es H o CH_3;

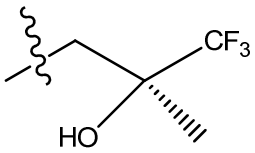
R^{101} es:

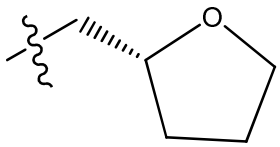


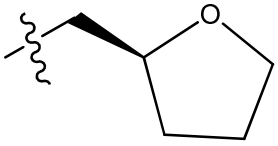
,


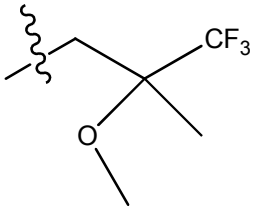
,


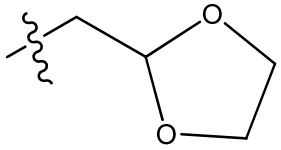
,


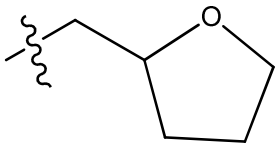
,


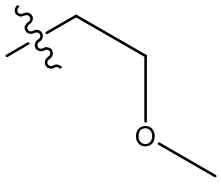
,


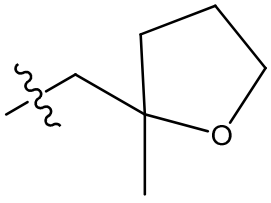
,


,


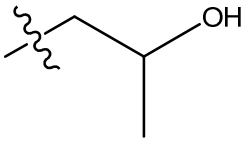
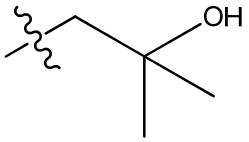
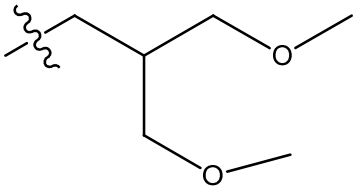
,


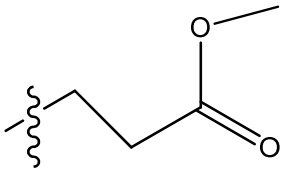
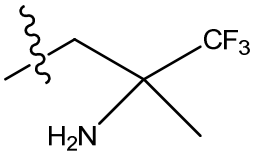
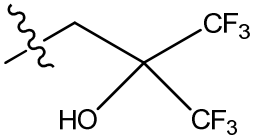
,


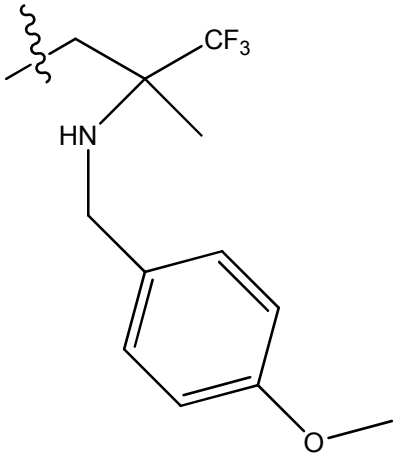
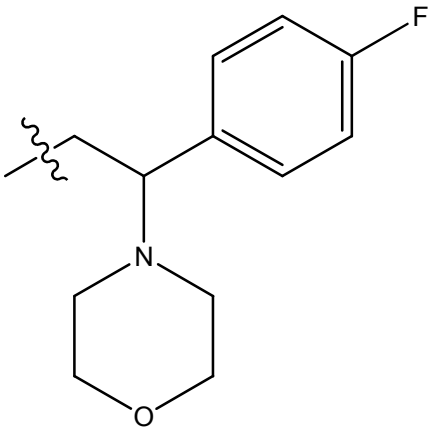
,


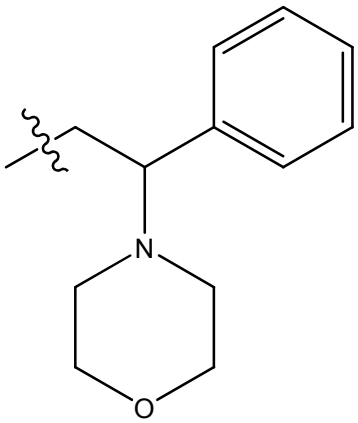
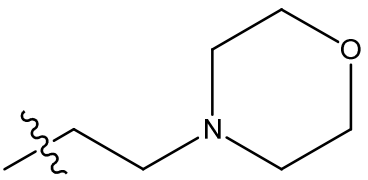
,


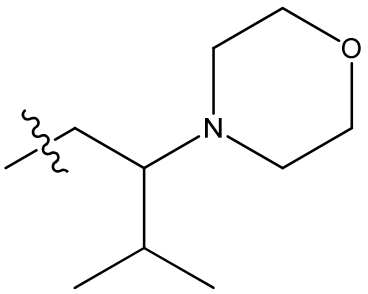
,

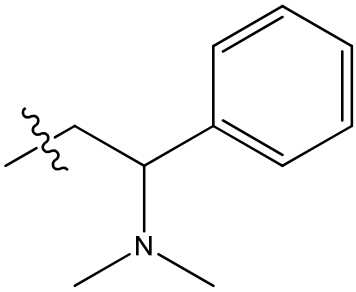

OH
,

OH
,

O
O
,

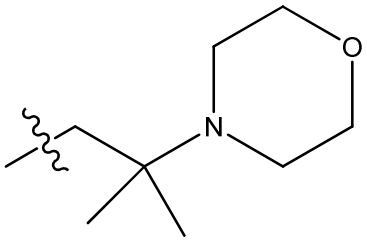

O
O
,

CF3
H2N
,

CF3
HO
CF3
,

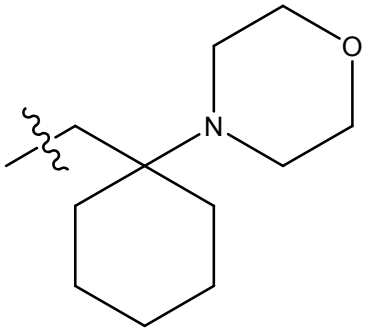

CF3
HN
O
,

F
N
O
,

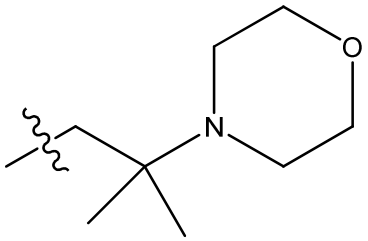

N
O
,

O
N
,

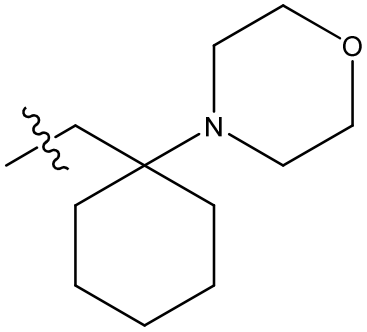

O
N

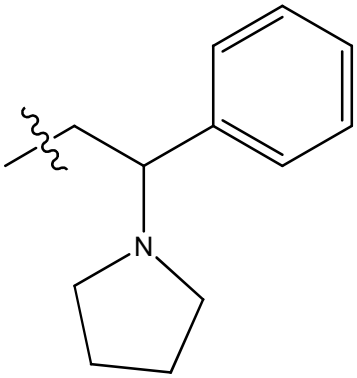

N

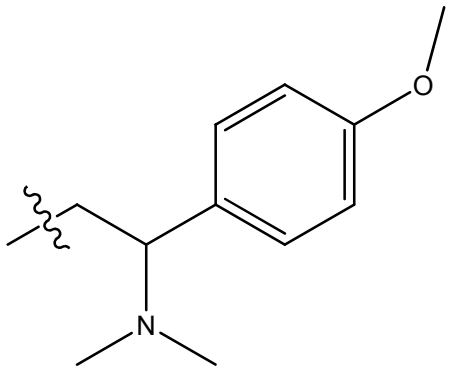

O
N

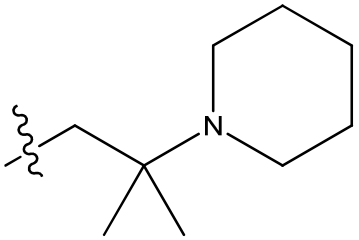

O
N


O
N

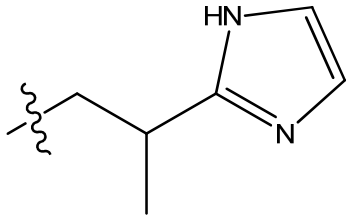

O
N


N

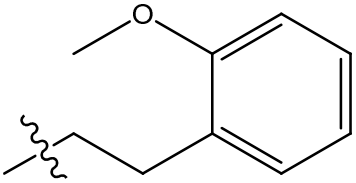

O
N



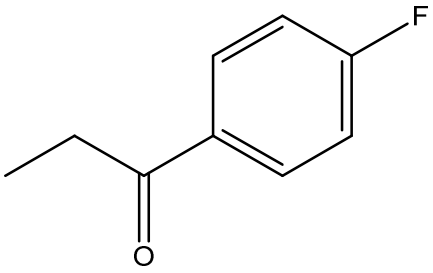
,



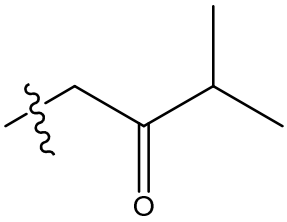
,



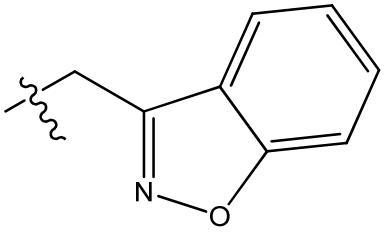
,



,



,



, o .

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para utilizarse como un producto farmacéutico.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias o para la hidratación de las mucosas.

12. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 9, en la elaboración de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, o para la hidratación de las mucosas.

13. Una composición farmacéutica, la cual comprende:

el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y

uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

14. Una combinación farmacéutica, la cual comprende:

un primer agente activo, el cual comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y

un segundo agente activo seleccionado a partir de agentes osmóticos, bloqueadores de ENaC, agentes anti-inflamatorios, agentes broncodilatadores, agentes anti-histamínicos, agentes anti-tusivos, agentes antibióticos, y sustancias de fármaco de ADNsa, en donde el primero y segundo agentes activos pueden estar en la misma o diferente composición farmacéutica.

15. Un método para el tratamiento de una condición o enfermedad mediada por el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), el cual comprende:

administrar una cantidad efectiva de cuando menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

RESUMEN

La presente invención proporciona derivados de piridina y pirazina, los cuales restablecen o mejoran la función del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) mutante y/o de tipo silvestre, para el tratamiento de fibrosis quística, dipielesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del tracto respiratorio, carcinoma pulmonar, xerostomia y queratoconjuntivitis sire, o estreñimiento (síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad de intestino irritable (IBD), inducido por opioide). También se abarcan composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados.

* * * * *

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP2011/054038	17.03.2011	19.03.2010

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D213/81 C07D241/28 C07D401/04 C07D403/04 C07D405/12 C07D413/04 C07D413/12 A61K31/443 A61P11/12

Applicant
NOVARTIS AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

   - ☒ Box No. I Basis of the opinion
   - ☐ Box No. II Priority
   - ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
   - ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - ☐ Box No. VI Certain documents cited
   - ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
   - ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

   If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

   If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

   For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Seelmann, Ingo Telephone No. +49 89 2399-7480

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2011/054038

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

   ☐ on paper

   ☐ in electronic form

   b. (time)

   ☐ in the international application as filed

   ☐ together with the international application in electronic form

   ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-15
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-15
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-15
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Claim 15 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

1. PRIOR ART

Reference is made to the following documents:

D1 WO 2006/065721 A2

D2 WO 2009/076593 A1

2. NOVELTY

The subject-matter of the claims is considered to be novel (Article 33(2) PCT). The compounds of the present application and those of D1 comprise a pyridine ring with an amid linking group attached in position 2. The orientation of the amide is, however, inverse. A further essential structural difference between the claimed compounds and those of D1 resides in the carbocyclic ring formed by R3-R3'. D2 discloses further heterocyclic compounds showing the orientation of the amide group as in the present application, however the compounds are pyrrolo- or pyrazolo-pyrimidines. The compounds of D1 and D2 do not comprise the required substituent R2 and preferred compounds also don't show the NH2 of the present compounds.

3. INVENTIVE STEP

The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1. It discloses pyridine-carboxamide derivatives with CFTR related activity and a use in cystic fibrosis treatment. The structural difference to the present compounds is as outlined above. The problem to be solved by the present invention is seen in the provision of further pyridine-carboxamide derivatives with CFTR activity.

The prior art D2 discloses further compounds for the same use but with constitutions differing from the presently claimed molecules as discussed above. D1 and D2 give no information, which would motivate a man skilled in the art to arrive at the present invention. As the essential structural difference resides in the same moiety, even combining the subject-matter of the two prior art documents would not lead to the claimed invention.

However, the breadth should be such that it can be assumed that all the comprised possibilities actually solve the problem underlying the invention on which an inventive step could be based. According to Table 1 on page 45 the compounds of the Examples 2-17 of the application solve this problem, it is however apparent that they all have the following characteristics:

A = CH

R4, R5, R6 = OH, Me, CF3 or OH, CF3, CF3 or OH, Me, Me

If those definitions are essential to the specific activity profile on which the acknowledgement of an inventive step is based Claim 1 should be restricted accordingly.

Presently only the subject-matter of the claims having these characteristics can be considered to fulfil the requirements of Article 33(3) PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 54046-WO-PCT	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/EP2011/054038	International filing date *(day/month/year)* 17/03/2011	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 19/03/2010
Applicant NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/054038

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/81 C07D241/28 C07D401/04 C07D403/04 C07D405/12
C07D413/04 C07D413/12 A61K31/443 A61P11/12
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/065721 A2 (ENANTA PHARM INC [US]; TANG DATONG [US]; GAI YONGHUA [US]; SUN YING [U) 22 June 2006 (2006-06-22) paragraph [0101] - paragraph [0128]; claim 1; table 1	1-15
A	WO 2009/076593 A1 (VERTEX PHARMA; BINCH HAYLEY [GB]; GROOTENHUIS PETER D J [US]; PIERCE A) 18 June 2009 (2009-06-18) paragraph [0002] - paragraph [0021]; table 1	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 April 2011	19/04/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Seelmann, Ingo

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2011/054038

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006065721 A2	22-06-2006	NONE	
WO 2009076593 A1	18-06-2009	AU 2008335031 A1	18-06-2009
		CA 2709301 A1	18-06-2009
		CN 101925603 A	22-12-2010
		EP 2231671 A1	29-09-2010
		US 2011008259 A1	13-01-2011