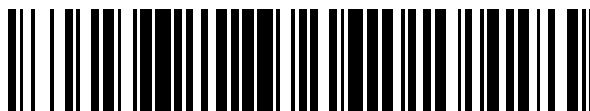


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 319**

51 Int. Cl.:

C07D 317/68 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61K 31/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2006 E 06850405 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2012 EP 2016065**

54 Título: **Derivados de 1-(benzo[D][1,3]dioxol-5-il)-N-(fenil)ciclopropano-carboxamida y compuestos relacionados como moduladores de transportadores de casetes de unión a ATP para el tratamiento de la fibrosis quística**

30 Prioridad:

28.12.2005 US 754558 P

22.05.2006 US 802580 P

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

15.03.2013

73 Titular/es:

**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(100.0%)
130 WAVERLY STREET
CAMBRIDGE, MA 02139-4242, US**

72 Inventor/es:

**RUAH, SARA S. HADIDA;
MILLER, MARK T.;
BEAR, BRIAN;
MCCARTNEY, JASON y
GROOTENHUIS, PETER D. J.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 398 319 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1-(benzo[D][1,3]dioxol-5-il)-N-(fenil)ciclopropano-carboxamida y compuestos relacionados como moduladores de transportadores de casetes de unión a ATP para el tratamiento de la fibrosis quística

Referencia Cruzada**5 Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a moduladores de transportadores de Casete de Unión a ATP ("ABC") o a fragmentos de los mismos, que incluyen al Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística ("CFTR"), a composiciones de los mismos y a procedimientos combinados.

Antecedentes de la invención

10 Los transportadores ABC son una familia de proteínas transportadoras de membrana que regulan el transporte de una amplia diversidad de agentes farmacológicos, fármacos potencialmente tóxicos, y xenobióticos, así como de aniones. Los transportadores ABC son proteínas de membrana homólogas que se unen y usan trifosfato de adenosina celular (ATP) para sus actividades específicas. Algunos de estos transportadores se descubrieron como proteínas de resistencia a múltiples fármacos (como la glicoproteína MDR1-P, o la proteína de resistencia a múltiples fármacos, MRP1), que defienden a las células cancerosas malignas frente a los agentes quimioterapéuticos. Hasta
15 la fecha, se han identificado 48 transportadores ABC y se han agrupado en 7 familias en base a su identidad de secuencia y de función.

Los transportadores ABC regulan una diversidad de funciones fisiológicas importantes en el organismo y proporcionan una defensa frente a compuestos medioambientales nocivos. Debido a esto, representan dianas farmacológicas potenciales importantes para el tratamiento de enfermedades asociadas con defectos en el
20 transportador, la prevención del transporte del fármaco fuera de la célula diana, y la intervención en otras enfermedades en las que la modulación de la actividad del transportador ABC pueda ser beneficiosa.

Un miembro de la familia del transportador ABC asociado comúnmente con la enfermedad es el canal de aniones mediado por cAMP/ATP, CFTR. El CFTR se expresa en una diversidad de tipos de células, que incluye a las células
25 epiteliales de absorción y de secreción, en las que regula el flujo de aniones a través de la membrana, así como la actividad de otros canales de iones y de proteínas. En las células epiteliales, el funcionamiento normal del CFTR es crítico para el mantenimiento del transporte de electrolitos por todo el organismo, incluyendo el tejido respiratorio y digestivo. El CFTR está compuesto por aproximadamente 1480 aminoácidos que codifican una proteína compuesta por una repetición en tándem de dominios transmembrana, conteniendo cada uno seis hélices transmembrana y un
30 dominio de unión a nucleótidos. Los dos dominios transmembrana están unidos por un gran dominio regulador (R), polar, con múltiples sitios de fosforilación que regula la actividad del canal y la circulación celular.

El gen que codifica el CFTR se ha identificado y secuenciado (Véase Gregory, R. J. y col. (1990) Nature 347: 382-386; Rich, D. P. y col. (1990) Nature 347: 358-362), (Riordan, J. R. y col. (1989) Science 245: 1066-1073). Un defecto en este gen causa mutaciones en el CFTR que dan como resultado la Fibrosis Quística ("CF"), la
35 enfermedad genética mortal más común en los seres humanos. La Fibrosis Quística afecta aproximadamente a uno de cada 2.500 niños en los Estados Unidos. Dentro de la población general de los Estados Unidos, hasta 10 millones de personas son portadoras de una sola copia del gen defectuoso sin efectos aparentes de la enfermedad. Por el contrario, los individuos con dos copias del gen asociado a la CF padecen los efectos debilitantes y mortales de la CF, incluyendo la enfermedad pulmonar crónica.

40 En los pacientes con fibrosis quística, las mutaciones en el CFTR expresadas de forma endógena en los epitelios respiratorios conducen a una secreción reducida de aniones apicales que causa un desequilibrio en el transporte de iones y de fluidos. La disminución resultante en el transporte de aniones contribuye a la acumulación aumentada de mucosidad en el pulmón y a las infecciones microbianas que la acompañan que en última instancia provocan la muerte de los pacientes con CF. Además de la enfermedad respiratoria, los pacientes con CF padecen típicamente
45 problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, si se deja sin tratamiento, da como resultado la muerte. Además, la mayoría de los varones con fibrosis quística son infértiles y la fertilidad está disminuida entre las mujeres con fibrosis quística. Al contrario que los graves efectos de dos copias del gen asociado a la CF, los individuos con una sola copia del gen asociado a la CF presentan una resistencia aumentada al cólera y a la deshidratación resultante de la diarrea - lo que quizá explica la frecuencia relativamente alta del gen de la CF dentro de la
50 población.

El análisis de la secuencia del gen del CFTR de cromosomas de la CF ha puesto de manifiesto una diversidad de mutaciones que causan enfermedad (Cutting, G. R. y col. (1990) Nature 346: 366-369; Dean, M. y col. (1990) Cell 61: 863-870; y Kerem, B-S. y col. (1989) Science 245: 1073-1080; Kerem, B-S y col. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos de América 87: 8447-8451). Hasta la fecha, se han identificado > 1000 mutaciones que causan
55 enfermedad en el gen de la CF (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). La mutación de mayor prevalencia es una supresión de la fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de aminoácidos del CFTR, y que se denomina comúnmente $\Delta F508$ -CFTR. Esta mutación aparece en aproximadamente un 70% de los casos de fibrosis quística y

está asociada con una grave enfermedad.

La supresión del resto 508 en $\Delta F508$ -CFTR impide que la proteína naciente se pliegue de forma correcta. Esto da como resultado la incapacidad de la proteína mutante para salir del ER, y que circule hacia la membrana plasmática. Como resultado, el número de canales presentes en la membrana es mucho menor que el observado en las células que expresan el CFTR de tipo silvestre. Además de la alteración de la circulación, la mutación da como resultado la apertura defectuosa del canal. En conjunto, el número reducido de canales en la membrana y la apertura defectuosa conduce al transporte reducido de aniones a través de los epitelios que conduce a un transporte de iones y de fluidos defectuoso. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Sin embargo, los estudios han demostrado que las cantidades reducidas de $\Delta F508$ -CFTR en la membrana son funcionales, aunque menos que el CFTR de tipo silvestre. (Dalemans y col. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Denning y col., mencionado anteriormente; Pasyk y Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Además del $\Delta F508$ -CFTR, otras mutaciones que causan enfermedad en el CFTR que den como resultado la circulación, síntesis, y/o apertura del canal defectuosos se podrían regular positiva o negativamente para alterar la secreción de aniones y modificar la progresión y/o la gravedad de la enfermedad.

15 Aunque el CFTR transporta una diversidad de moléculas además de aniones, está claro que esta función (el transporte de aniones) representa un elemento en un mecanismo importante de transporte de iones y de agua a través del epitelio. Los otros elementos incluyen el canal de Na^+ epitelial, ENaC, el cotransportador de $\text{Na}^+/2\text{Cl}^-/\text{K}^+$, la bomba de Na^+-K^+ -ATPasa y los canales de K^+ de la membrana basolateral, que son responsables de la captación de cloruro en la célula.

20 Estos elementos trabajan juntos para conseguir un transporte direccional a través del epitelio mediante su expresión y localización selectiva dentro de la célula. La absorción de cloruro tiene lugar por la actividad coordinada de ENaC y del CFTR presentes en la membrana apical y la bomba de Na^+-K^+ -ATPasa y los canales de Cl^- expresados en la superficie basolateral de la célula. El transporte activo secundario de cloruro desde el lado luminal conduce a la acumulación de cloruro intracelular, que después puede abandonar de forma pasiva la célula mediante los canales de Cl^- , dando como resultado un transporte vectorial. La disposición del cotransportador de $\text{Na}^+/2\text{Cl}^-/\text{K}^+$, la bomba de Na^+-K^+ -ATPasa y los canales de K^+ de la membrana basolateral en la superficie basolateral y del CFTR en el lado luminal coordinan la secreción de cloruro mediante el CFTR en el lado luminal. Debido a que el agua probablemente nunca se transporta por sí misma de forma activa, su flujo a través de los epitelios depende de minutos gradientes osmóticos transepiteliales generados por el flujo masivo de sodio y de cloruro.

30 Además de la Fibrosis Quística, la modulación de la actividad del CFTR puede ser beneficiosa para otras enfermedades no causadas directamente por mutaciones en el CFTR, tales como enfermedades secretoras y otras enfermedades del plegamiento de proteínas mediadas por el CFTR. Estas incluyen, pero no se limitan a, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad del ojo seco, y el Síndrome de Sjögren.

35 La EPOC está caracterizada por una limitación del flujo de aire que es progresiva y no totalmente reversible. La limitación del flujo de aire se debe a la hipersecreción de mucosidad, enfisema, y bronquiolitis. Los activadores del CFTR mutante o de tipo silvestre ofrecen un tratamiento potencial de la hipersecreción de mucosidad y del aclaramiento mucociliar alterado que es común en la EPOC. De forma específica, el aumento de la secreción de aniones a través del CFTR puede facilitar el transporte de fluidos en el líquido de la superficie de las vías respiratorias para hidratar la mucosidad y optimizar la viscosidad del fluido periciliar. Esto conduciría a un mayor aclaramiento mucociliar y a una reducción de los síntomas asociados con la EPOC. La enfermedad del ojo seco está caracterizada por una disminución en la producción acuosa de lágrimas y unos perfiles anormales de lípidos, proteínas y mucina en la película lacrimal. Existen muchas causas del ojo seco, algunas de las cuales incluyen la edad, la cirugía ocular de Lasik, artritis, medicaciones, quemaduras químicas/térmicas, alergias, y enfermedades, tales como la Fibrosis Quística y el síndrome de Sjögren. El aumento de la secreción de aniones a través del CFTR podría aumentar el transporte de fluidos desde las células endoteliales corneales y las glándulas secretoras que rodean el ojo para aumentar la hidratación corneal. Esto ayudaría a aliviar los síntomas asociados con la enfermedad del ojo seco. El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune en la que el sistema inmune ataca a las glándulas que producen humedad por todo el organismo, incluyendo el ojo; la boca, la piel, el tejido respiratorio, el hígado, la vagina, y los intestinos. Los síntomas incluyen, sequedad ocular, de boca, y vaginal, así como enfermedad pulmonar. La enfermedad también está asociada con artritis reumatoide, lupus sistémico, esclerosis sistémica, y polimiositis/dermatomiositis. Se cree que la circulación defectuosa de proteínas causa la enfermedad, por lo que las opciones de tratamiento son limitadas. Los moduladores de la actividad del CFTR pueden hidratar los diversos órganos afectados por la enfermedad y ayudar a elevar los síntomas asociados.

55 Como se ha analizado anteriormente, se cree que la supresión del resto 508 en el $\Delta F508$ -CFTR impide que la proteína naciente se pliegue de forma correcta, dando como resultado la incapacidad de esta proteína mutante para salir del ER, y circular hacia la membrana plasmática. Como resultado, están presentes cantidades insuficientes de la proteína madura en la membrana plasmática y el transporte de cloruro dentro de los tejidos epiteliales se reduce de forma significativa. De hecho, se ha demostrado que este fenómeno celular de procesamiento del ER defectuoso de los transportadores ABC por la maquinaria del ER es la base subyacente no solamente para la enfermedad de la CF, sino para un amplio intervalo de otras enfermedades aisladas y hereditarias. Las dos formas en las que la maquinaria del ER puede funcionar mal es por la pérdida del acoplamiento con la exportación del ER de las

proteínas conduciendo su degradación, o por la acumulación del ER de estas proteínas defectuosas/plegadas de forma errónea [Aridor M, y col., *Nature Med.*, 5(7), págs. 745- 751 (1999); Shastry, B.S., y col., *Neurochem. International*, 43, págs. 1-7 (2003); Rutishauser, J., y col., *Swiss Med Wkly*, 132, págs. 211-222 (2002); Morello, JP y col., *TIPS*, 21, págs. 466- 469 (2000); Bross P., y col., *Human Mut.*, 14, págs. 186-198 (1999)]. Las enfermedades asociadas con la primera clase de mal funcionamiento del ER son la Fibrosis Quística (debido al $\Delta F508$ -CFTR plegado de forma errónea, como se ha analizado anteriormente), el Enfisema hereditario (debido a la α -antitripsina; variantes no Piz), la Hemocromatosis hereditaria, Deficiencias de coagulación-fibrinólisis, tales como la deficiencia de Proteína C, el Angioedema hereditario de tipo 1, Deficiencias de procesamiento de lípidos, tales como Hipercolesterolemia familiar, Quilomicronemia de tipo 1, Abetalipoproteinemia, Enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como la enfermedad de célula I/Pseudo-Hurler, Mucopolisacaridosis (debida a enzimas de procesamiento Lisosomal), Sandhof/Tay-Sachs (debido a β -Hexosaminidasa), Crigler-Najjar de tipo II (debida a la UDP-glucuronil-sialico-transferasa), Poliendocrinopatía/Hiperinsulemia, Diabetes mellitus (debida al receptor de Insulina), Enanismo de Laron (debido al receptor de la hormona de Crecimiento), Deficiencia de mieloperoxidasa, Hipoparatiroidismo primario (debido a la hormona Preparatiroidoidea), Melanoma (debido a la Tirosinasa). Las enfermedades asociadas con la última clase de mal funcionamiento del ER son la Glucanosis CDG de tipo 1, el Enfisema hereditario (debido a la α -Antitripsina (variante PiZ), Hipertiroidismo congénito, Osteogénesis imperfecta (debida al procolágeno de Tipo I, II, IV), Hipofibrinogenemia hereditaria (debida al Fibrinógeno), deficiencia de ACT (debida a la α -Antiquimotripsina), Diabetes insípida (DI), DI Neurofiseal (debido a la hormona Vasopresina/receptor de V2), DI Nefrogénica (debida a la Acuaporina II), síndrome de Charcot-Marie Tooth (debido la Proteína de mielina periférica 22), enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la Enfermedad de Alzheimer (debida a la β APP y a las presenilinas), Enfermedad de Parkinson, Esclerosis lateral amiotrófica, Parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, diversos trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como el Huntington, la Ataxia espinocerebelar de tipo I, la Atrofia muscular espinal y bulbar, Distrofia dentatorrubro pálido-louisiana y miotónica, así como las Encefalopatías espongiiformes, tales como la Enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob (debida a un defecto en el procesamiento de la proteína Priónica), la Enfermedad de Fabry (debida a la α -galactosidasa A lisosomal) y el Síndrome de Straussler-Scheinker (debido a un defecto en el procesamiento de Prp).

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

Aunque existen numerosas causas de diarrea, las consecuencias principales de las enfermedades diarreicas, que se producen como resultado de un transporte de cloruro excesivo son comunes a todas, e incluyen deshidratación, acidosis, alteraciones del crecimiento y muerte.

Las diarreas agudas y crónicas representan un problema médico muy importante en muchas áreas del mundo. La diarrea es tanto un factor significativo en la malnutrición como la causa principal de muerte (5.000.000 muertes/año) en niños menores de cinco años de edad.

Las diarreas secretoras también son una afección peligrosa en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y con la enfermedad inflamatoria crónica del intestino (IBD). 16 millones de viajeros a países en vías de desarrollo desde naciones industrializadas desarrollan diarrea cada año, dependiendo la gravedad y el número de casos de diarrea del país y del área del viaje.

La diarrea en los animales de granja y mascotas tales como vacas, cerdos y caballos, ovejas, cabras, gatos y perros, también conocida como disentería, es una causa principal de muerte en estos animales. La diarrea puede ser el resultado de cualquier transición principal, tal como el destete o el movimiento físico, así como en respuesta a una diversidad de infecciones bacterianas o víricas y por lo general se produce dentro de las primeras horas de la vida del animal.

La bacteria más común que causa la diarrea es la E-coli enterotoxogénica (ETEC) que tiene el antígeno de pili K99. Las causas comunes de diarrea vírica incluyen rotavirus y coronavirus. Otros agentes infecciosos incluyen criptosporidium, giardia lamblia, y salmonella, entre otros.

Los síntomas de la infección por rotavirus incluyen la excreción de heces acuosas, deshidratación y debilidad. Los coronavirus causan una enfermedad más grave en los animales recién nacidos, y tiene una mayor tasa de mortalidad que la infección por rotavirus. A menudo, sin embargo, un animal joven se puede infectar con más de un virus o con una combinación de microorganismos víricos y bacterianos al mismo tiempo. Esto aumenta drásticamente la gravedad de la enfermedad.

Por consiguiente, existe una necesidad de moduladores de una actividad del transportador ABC, y de composiciones de los mismos, que se puedan usar para modular la actividad del transportador ABC en la membrana celular de un mamífero.

Existe una necesidad de procedimientos para el tratamiento de enfermedades mediadas por el transportador ABC

usando dichos moduladores de la actividad del transportador ABC.

Existe una necesidad de procedimientos para la modulación de una actividad del transportador ABC en una membrana celular *ex vivo* de un mamífero.

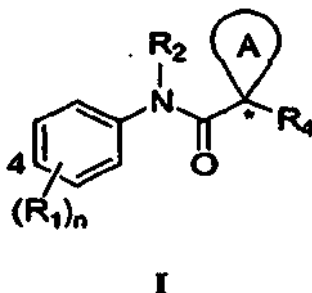
5 Existe una necesidad de moduladores de la actividad del CFTR que se puedan usar para modular la actividad del CFTR en la membrana celular de un mamífero.

Existe una necesidad de procedimientos para el tratamiento de las enfermedades mediadas por el CFTR usando dichos moduladores de la actividad del CFTR.

10 Existe una necesidad de procedimientos para la modulación de la actividad del CFTR en una membrana celular *ex vivo* de un mamífero. El documento de patente WO 05/030702 A2 describe ácidos bifeniloxi sustituidos que inhiben al inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). Esta proteína quinasa está implicada en la fibrinólisis y por lo tanto los compuestos son activos en los trastornos trombóticos. El documento de patente WO 03/082186 A2 describe análogos de fenil benzoimidazol como inhibidores del crecimiento tumoral. El documento de patente WO 03/022852 A2 describe derivados de furo y tienopirimidina que actúan como inhibidores de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-R), que está implicado en la angiogénesis. Los compuestos son eficaces por lo tanto en el tratamiento de enfermedades tales como los trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos. El documento de patente WO 02/062804 A1 describe derivados de pirazol que inhiben quinasas tales como la cdk.

Sumario de la invención

20 Ahora se ha descubierto que los compuestos de la presente invención, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles como moduladores de la actividad del transportador ABC. Estos compuestos tienen la fórmula general I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R_1 , R_2 , R_4 , anillo A, y n son como se describe en el presente documento.

25 Estos compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables son útiles para el tratamiento o la disminución de la gravedad de una diversidad de enfermedades, trastornos, o afecciones, que incluyen, pero no se limitan a, Fibrosis quística, Enfisema hereditario, Hemocromatosis hereditaria, Deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, tales como la Deficiencia de proteína C, Angioedema hereditario de tipo 1, Deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como Hipercolesterolemia familiar, Quilomicronemia de tipo 1, Abetalipoproteinemia, Enfermedades del almacenamiento lisosomal, tales como la enfermedad de célula I/pseudo-Hurler, Mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, Poliendocrinopatía/Hiperinsulinemia, Diabetes mellitus, Enanismo de Laron, Deficiencia de mieloperoxidasa, Hipoparatiroidismo primario, Melanoma, Glucanosis CDG de tipo 1, Enfisema hereditario, Hipertiroidismo congénito, Osteogénesis imperfecta, Hipofibrinogenemia hereditaria, Deficiencia de ACT, Diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, Síndrome de Charcot-Marie Tooth, Enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, Esclerosis lateral amiotrófica, Parálisis supranuclear progresiva, Enfermedad de Pick, Huntington, Ataxia espinocerebelar de tipo I, Atrofia muscular espinal y bulbar, Distrofia dentatorrubro pálido-louisiana y miotónica, así como Encefalopatías espongiiformes, tales como Enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob, Enfermedad de Fabry, Síndrome de Straussler-Scheinker, EPOC, Enfermedad del ojo seco, y Enfermedad de Sjögren.

Descripción detallada de la invención

40 *Definiciones*

Como se usa en el presente documento, las siguientes definiciones se aplicarán a menos que se indique lo contrario.

45 El término "transportador ABC" como se usa en el presente documento se refiere a una proteína del transportador ABC o a un fragmento de la misma que comprende al menos un dominio de unión, en el que dicha proteína o fragmento de la misma está presente *in vivo* o *in vitro*. El término "dominio de unión" como se usa en el presente documento se refiere a un dominio en el transportador ABC que se puede unir a un modulador. Véase, por ejemplo, Hwang, T. C. y col., J. Gen. Physiol. (1998): 111(3), 477-90.

El término "CFTR" como se usa en el presente documento se refiere al regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística o a una mutación del mismo capaz de una actividad reguladora, que incluye, pero no se limita a, $\Delta F508$ CFTR y G551D CFTR (véase, por ejemplo, <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>, para mutaciones de CFTR).

- 5 El término "modulación" como se usa en el presente documento se refiere al aumento o a la disminución, por ejemplo actividad, mediante una cantidad medible. Los compuestos que modulan la actividad del Transportador ABC, tal como la actividad del CFTR, aumentando la actividad del Transportador ABC, por ejemplo, un canal de aniones del CFTR, se denominan agonistas. Los compuestos que modulan la actividad del Transportador ABC, tal como la actividad del CFTR, por disminución de la actividad del Transportador ABC, por ejemplo, el canal de aniones del CFTR, se denominan antagonistas. Un agonista interactúa con un Transportador ABC, tal como un canal de aniones del CFTR, para aumentar la capacidad del receptor de transducir una señal intracelular en respuesta a una unión del ligando endógeno. Un antagonista interactúa con un Transportador ABC, tal como el CFTR, y compite con el ligando o ligandos o con el sustrato o sustratos endógenos por el sitio o los sitios de unión en el receptor para disminuir la capacidad del receptor para translucir una señal intracelular en respuesta a una unión del ligando endógeno.

La expresión "tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad mediada por el Transportador ABC" se refiere tanto a los tratamientos para las enfermedades que son causadas directamente por el Transportador ABC y/o por las actividades del CFTR como al alivio de los síntomas de las enfermedades no causadas de forma directa por el Transportador ABC y/o por las actividades del canal de aniones del CFTR. Los ejemplos de enfermedades cuyos síntomas se pueden ver afectados por el Transportador ABC y/o por la actividad de CFTR incluyen, pero no se limitan a, Fibrosis quística, Enfisema hereditario, Hemocromatosis hereditaria, Deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, tales como la deficiencia de proteína C, Angioedema hereditario de tipo 1, Deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como Hipercolesterolemia familiar, Quilomicronemia de tipo 1, Abetalipoproteinemia, Enfermedades del almacenamiento lisosomal, tales como la enfermedad de célula I/Pseudo-Hurler, Mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, Poliendocrinopatía/Hiperinsulinemia, Diabetes mellitus, Enanismo de Laron, Deficiencia de mieloperoxidasa, Hipoparatiroidismo primario, Melanoma, Glucanosis CDG de tipo 1, Enfisema hereditario, Hipertiroidismo congénito, Osteogénesis imperfecta, Hipofibrinogenemia hereditaria, Deficiencia de ACT, Diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, Síndrome de Charcot-Marie Tooth, Enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, Esclerosis lateral amiotrófica, Parálisis supranuclear progresiva, Enfermedad de Pick, diversos trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, Ataxia espinocerebelar de tipo I, Atrofia muscular espinal y bulbar, Distrofia dentatorrubro pálido-luisiana y miotónica, así como Encefalopatías espongiiformes, tales como la Enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob, Enfermedad de Fabry, Síndrome de Straussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, y Enfermedad de Sjogren.

35 Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y en "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

40 Como se usa en el presente documento el término "alifático" incluye los términos alquilo, alquenilo, alquiniilo, estando cada uno de los cuales opcionalmente sustituido como se expone a continuación.

Como se usa en el presente documento, un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que contiene de 1-8 átomos de carbono (por ejemplo, de 1-6 o de 1-4). Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-heptilo, o 2-etilhexilo. Un grupo alquilo puede estar sustituido (es decir, opcionalmente sustituido) con uno o más sustituyentes tales como halo, cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo], heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo], arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroaróilo, acilo [por ejemplo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, o (heterocicloalifático)carbonilo], nitro, ciano, amido [por ejemplo, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino], amino [por ejemplo, alifáticoamino, cicloalifáticoamino, o heterocicloalifáticoamino], sulfonilo [por ejemplo, alifáticosulfonilo], sulfinilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, cicloalifaticoxi, heterocicloalifaticoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroarilalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, o hidroxil. Sin limitación, algunos ejemplos de alquilos sustituidos incluyen carboxialquilo (tal como HOOC-alquilo, alcoxycarbonilalquilo, y alquilcarbonilalquilo), cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acilalquilo, hidroxialquilo, aralquilo, (alcoxiaril)alquilo, (sulfonilamino)alquilo (tal como (alquilsulfonilamino)alquilo), aminoalquilo, amidoalquilo, (cicloalifático)alquilo, cianoalquilo, o haloalquilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo "alquenilo" se refiere a un grupo de carbono alifático que contiene de 2-8 átomos de carbono (por ejemplo, de 2-6 o de 2-4) y al menos un doble enlace. Como un grupo alquilo, un grupo alquenilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de un grupo alquenilo incluyen, pero no se limitan a, alilo, isoprenilo, 2-butenilo, y 2-hexenilo. Un grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más

- sustituyentes tales como halo, cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroaróilo, acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo, o (heterocicloalifático)carbonilo], nitro, ciano, acilo [por ejemplo, alifaticocarbonilo, cicloalifaticocarbonilo, arilcarbonilo, heterocicloalifaticocarbonilo o heteroarilcarbonilo], amido [por ejemplo, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, o heteroarilaminocarbonilo], amino [por ejemplo, alifaticoamino, o alifaticosulfoniolamino], sulfonilo [por ejemplo, alquilsulfonilo, cicloalifaticosulfonilo, o arilsulfonilo], sulfinito, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, cicloalifaticoxi, heterocicloalifaticoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroarilalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, o hidroxiloxi.
- 10 Como se usa en el presente documento, un grupo "alquinilo" se refiere a un grupo de carbono alifático que contiene de 2-8 átomos de carbono (por ejemplo, de 2-6 o de 2-4) y que tiene al menos un triple enlace. Un grupo alquinilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de un grupo alquinilo incluyen, pero no se limitan a, propargilo y butinilo. Un grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como aroilo, heteroaróilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, nitro, carboxi, ciano, halo, hidroxiloxi, sulfo, mercapto, sulfanilo [por ejemplo, alifaticosulfanilo o cicloalifaticosulfanilo], sulfinito [por ejemplo, alifaticosulfinito o cicloalifaticosulfinito], sulfonilo [por ejemplo, alifaticosulfonilo, alifaticoaminosulfonilo, o cicloalifaticosulfonilo], amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, cicloalquilcarbonilamino, arilaminocarbonilo, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino o heteroarilaminocarbonilo], urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo o (heterocicloalifático)carbonilo], amino [por ejemplo, alifaticamino], sulfoxi, oxo, carboxi, carbamoilo, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, o (heteroaril)alcoxi.
- 25 Como se usa en el presente documento, un grupo "amido" incluye tanto "aminocarbonilo" como "carbonilamino". Cuando estas expresiones se usan solas o en conexión con otro grupo se refieren a un grupo amido tal como $N(R^X)_2-C(O)-$ o $R^Y-C(O)-N(R^X)-$ cuando se usa terminalmente y $-C(O)-N(R^X)-$ o $-N(R^X)-C(O)-$ cuando se usa internamente, en los que R^X y R^Y se definen a continuación. Los ejemplos de grupos amido incluyen alquilamido (tal como alquilcarbonilamino o alquilcarbonilamino), (heterocicloalifático)amido, (heteroaralquil)amido, (heteroaril)amido, (heterocicloalquil)alquilamido, arilamido, aralquilamido, (cicloalquil)alquilamido, o cicloalquilamido.
- 30 Como se usa en el presente documento, un grupo "amino" se refiere a $-NR^X R^Y$ en el que cada uno de R^X y R^Y es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalifático, (cicloalifático)alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, heteroarilo, carboxi, sulfanilo, sulfinito, sulfonilo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, arilcarbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, (heteroaril)carbonilo, o (heteroaralifático)carbonilo, siendo definido cada uno de los cuales en el presente documento y estando opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos amino incluyen alquilamino, dialquilamino, o arilamino. Cuando la expresión "amino" no es un grupo terminal (por ejemplo, alquilcarbonilamino), se representa por $-NR^X-$. R^X que tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.
- 40 Como se usa en el presente documento, un grupo "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas de anillo monocíclico (por ejemplo, fenilo); bicíclico (por ejemplo, indenilo, naftalenilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroindenilo); y tricíclico (por ejemplo, fluorenilo, tetrahidrofluorenilo, o tetrahidroantraceno, antraceno) en los que el sistema de anillo monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos en un sistema de anillo bicíclico o tricíclico es aromático. Los grupos bicíclicos y tricíclicos incluyen anillos carbocíclicos de 2-3 miembros benzocondensados. Por ejemplo, un grupo benzocondensado incluye fenilo condensado con dos o más restos carbocíclicos C_{4-8} . Un arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen alifático [por ejemplo, alquilo, alqueno, o alquinilo]; cicloalifático; (cicloalifático)alifático; heterocicloalifático; (heterocicloalifático)alifático; arilo; heteroarilo; alcoxi; (cicloalifático)oxi; (heterocicloalifático)oxi; ariloxi; heteroariloxi; (aralifático)oxi; (heteroaralifático)oxi; aroilo; heteroarilo; amino; oxo (en un anillo carbocíclico no aromático de un arilo bicíclico o tricíclico benzocondensado); nitro; carboxi; amido; acilo [por ejemplo, alifaticocarbonilo; (cicloalifático)carbonilo; ((cicloalifático)alifático)carbonilo; (aralifático)carbonilo; (heterocicloalifático)carbonilo; ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo; o (heteroaralifático)carbonilo]; sulfonilo [por ejemplo, alifaticosulfonilo o aminosulfonilo]; sulfinito [por ejemplo, alifaticosulfinito o cicloalifaticosulfinito]; sulfanilo [por ejemplo, alifaticosulfanilo]; ciano; halo; hidroxiloxi; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoilo; sulfamida; o carbamoilo. Como alternativa, un arilo puede estar sin sustituir.
- 55 Los ejemplos de arilos sustituidos incluyen haloarilo [por ejemplo, mono, di (tal como p,m-dihaloarilo), y (trihalo)arilo]; (carboxi)arilo [por ejemplo, (alcoxycarbonil)arilo, ((aralquil)carboniloxi)arilo, y (alcoxycarbonil)arilo]; (amido)arilo [por ejemplo, (aminocarbonil)arilo, (((alquilamino)alquil)aminocarbonil)arilo, (alquilcarbonil)aminoarilo, (arilaminocarbonil)arilo, y ((heteroaril)amino)carbonil)arilo]; aminoarilo [por ejemplo, ((alquilsulfonil)amino)arilo o ((dialquil)amino)arilo]; (cianoalquil)arilo; (alcoxi)arilo; (sulfamoil)arilo [por ejemplo, (aminosulfonil)arilo]; (alquilsulfonil)arilo; (ciano)arilo; (hidroxialquil)arilo; ((alcoxi)alquil)arilo; (hidroxil)arilo, ((carboxi)alquil)arilo; (((dialquil)amino)alquil)arilo; (nitroalquil)arilo; (((alquilsulfonil)amino)alquil)arilo; ((heterocicloalifático)carbonil)arilo; ((alquilsulfonil)alquil)arilo; (cianoalquil)arilo; (hidroxialquil)arilo; (alquilcarbonil)arilo; alquilarilo; (trihaloalquil)arilo; p-

amino-*m*-alcoxicarbonilarilo; *p*-amino-*m*-cianoarilo; *p*-halo-*m*-aminoarilo; o (*m*-(heterocicloalifático)-*o*-(alquil))arilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo "aralifático" tal como un "aralquilo" se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄) que está sustituido con un grupo arilo. "Alifático," "alquilo," y "arilo" se definen en el presente documento. Un ejemplo de un aralifático tal como un grupo aralquilo es bencilo.

- 5 Como se usa en el presente documento, un grupo "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄) que está sustituido con un grupo arilo. Tanto "alquilo" como "arilo" se han definido anteriormente. Un ejemplo de un grupo aralquilo es bencilo. Un aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alifático [por ejemplo, alquilo, alquenilo, o alquinilo, que incluye carboxialquilo, hidroxialquilo, o haloalquilo tal como trifluorometilo], cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo], (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroílo, heteroaróilo, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, o heteroaralquilcarbonilamino], ciano, halo, hidroxí, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, oxo, o carbamoílo.

Como se usa en el presente documento, un "sistema de anillo bicíclico" incluye estructuras de 8-12 miembros (por ejemplo, 9, 10, o 11) que forman dos anillos, en el que los dos anillos tienen al menos un átomo en común (por ejemplo, 2 átomos en común). Los sistemas de anillo bicíclico incluyen bicicloalifáticos (por ejemplo, bicicloalquilo o bicicloalquenilo), bicicloheteroalifáticos, arilos bicíclicos, y heteroarilos bicíclicos.

- 20 Como se usa en el presente documento, un grupo "cicloalifático" incluye un grupo "cicloalquilo" y un grupo "cicloalquenilo", cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se expone a continuación.

- Como se usa en el presente documento, un grupo "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico mono- o bicíclico (condensado o con puente) saturado de 3-10 átomos de carbono (por ejemplo, de 5-10). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, norbornilo, cubilo, octahidro-indenilo, decahidro-naftilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantilo, azacicloalquilo, o ((aminocarbonil)cicloalquil)cicloalquilo. Un grupo "cicloalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo carbocíclico no aromático de 3-10 átomos de carbono (por ejemplo, de 4-8) que tiene uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen ciclopentenilo, 1,4-ciclohexa-di-enilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, hexahidro-indenilo, octahidro-naftilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, biciclo[2.2.2]octenilo, o biciclo[3.3.1]nonenilo. Un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alifático [por ejemplo, alquilo, alquenilo, o alquinilo], cicloalifático, (cicloalifático) alifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático) alifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, ariloxi, heteroariloxi, (aralifático)oxi, (heteroaralifático)oxi, aroílo, heteroaróilo, amino, amido [por ejemplo, (alifático)carbonilamino, (cicloalifático)carbonilamino, ((cicloalifático)alifático)carbonilamino, (aril)carbonilamino, (aralifático)carbonilamino, (heterocicloalifático)carbonilamino, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilamino, (heteroaril)carbonilamino, o (heteroaralifático)carbonilamino], nitro, carboxi [por ejemplo, HOOC-, alcoxicarbonilo, o alquilcarboniloxi], acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, o (heteroaralifático)carbonil], ciano, halo, hidroxí, mercapto, sulfonilo [por ejemplo, alquilsulfonilo y arilsulfonilo], sulfínilo [por ejemplo, alquilsulfínilo], sulfanilo [por ejemplo, alquilsulfanilo], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, oxo, o carbamoílo.

Como se usa en el presente documento, "resto cíclico" incluye cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales se ha definido previamente.

- 45 Como se usa en el presente documento, el término "heterocíclico" incluye un grupo heterocicloalifático y un grupo heteroarilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalifático" incluye un grupo heterocicloalquilo y un grupo heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se expone a continuación.

- 50 Como se usa en el presente documento, un grupo "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo saturado mono- o bicíclico (condensado o con puente) de 3-10 miembros (por ejemplo, mono o bicíclico de 5 a 10 miembros), en el que uno o más de los átomos en el anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S, o las combinaciones de los mismos). Los ejemplos de un grupo heterocicloalquilo incluyen hetero piperidilo, piperazilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, 1,4-dioxolanilo, 1,4-ditianilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolidilo, isoxazolidilo, morfolinilo, tiomorfolilo, octahidrobenzofurilo, octahidrocromenilo, octahidrotiocromenilo, octahidroindolilo, octahidropirindinilo, decahidroquinolinilo, octahidrobencob[*b*]tiofenilo, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonilo. Un grupo heterocicloalquilo monocíclico puede estar condensado con un resto fenilo tal como tetrahidroisoquinolina. Un grupo "heterocicloalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura de anillo no aromático mono o bicíclico (por ejemplo, mono o bicíclico de 5 a 10 miembros) que tiene uno o más dobles enlaces, y en el que uno o más de los átomos en el anillo

es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, o S). Monocíclico y bicicloheteroalifáticos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química estándar.

Un grupo heterocicloalquilo o heterocicloalqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alifático [por ejemplo, alquilo, alqueno, o alquino], cicloalifático, (cicloalifático)alifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, ariloxi, heteroariloxi, (aralifático)oxi, (heteroaralifático)oxi, aroilo, heteroaróilo, amino, amido [por ejemplo, (alifático)carbonilamino, carbonilamino (cicloalifático), ((cicloalifático)alifático)carbonilamino, (aril)carbonilamino, (aralifático)carbonilamino, (heterocicloalifático)carbonilamino, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilamino, (heteroaril)carbonilamino, o (heteroaralifático)carbonilamino], nitro, carboxi [por ejemplo, HOOC-, alcocarbonilo, o alquilcarboniloxi], acilo [por ejemplo, (cicloalifático) carbonilo, ((cicloalifático) alifático)carbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, o (heteroaralifático)carbonilo], nitro, ciano, halo, hidroxilo, mercapto, sulfonilo [por ejemplo, alquilsulfonilo o arilsulfonilo], sulfonilo [por ejemplo, alquilsulfonilo], sulfanilo [por ejemplo, alquilsulfanilo], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

Un grupo "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, o tricíclico que tiene de 4 a 15 átomos en el anillo en el que uno o más de los átomos en el anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S, o las combinaciones de los mismos) y en el que el sistema de anillo monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos en los sistemas de anillo bicíclico o tricíclico es aromático. Un grupo heteroarilo incluye un sistema de anillo benzocondensado que tiene de 2 a 3 anillos. Por ejemplo, un grupo benzocondensado incluye benzo condensado con uno o dos restos heterocicloalifáticos de 3-8 miembros (por ejemplo, indolizilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, quinolinilo, o isoquinolinilo). Algunos ejemplos de heteroarilo son azetidilo, piridilo, 1H-indazolilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofurilo, isoquinolinilo, benzotiazolilo, xanteno, tioxanteno, fenotiazina, dihidroindol, benzo[1,3]dioxol, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, purilo, cinnolilo, quinolilo, quinazolilo, cinnolilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo, isoquinolilo, 4H-quinolizilo, benzo-1,2,5-tiadiazolilo, o 1,8-naftiridilo.

Sin limitación, los heteroarilos monocíclicos incluyen furilo, tiofenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 2H-piranilo, 4-H-piranilo, piridilo, piridazilo, pirimidilo, pirazolilo, pirazilo, o 1,3,5-triazilo. Los heteroarilos monocíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química estándar.

Sin limitación, los bicíclicos incluyen indolizilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolizilo, isoindolilo, indolilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolizilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo, 1,8-naftiridilo, o pteridilo. Los heteroarilos bicíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química estándar.

Un heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alifático [por ejemplo, alquilo, alqueno, o alquino]; cicloalifático; (cicloalifático)alifático; heterocicloalifático; (heterocicloalifático)alifático; arilo; heteroarilo; alcoxi; (cicloalifático)oxi; (heterocicloalifático)oxi; ariloxi; heteroariloxi; (aralifático)oxi; (heteroaralifático)oxi; aroilo; heteroaróilo; amino; oxo (en un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de un heteroarilo bicíclico o tricíclico); carboxi; amido; acilo [por ejemplo, alifaticocarbonilo; (cicloalifático)carbonilo; ((cicloalifático)alifático)carbonilo; (aralifático)carbonilo; (heterocicloalifático)carbonilo; ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo; o (heteroaralifático)carbonilo]; sulfonilo [por ejemplo, alifaticosulfonilo o aminosulfonilo]; sulfonilo [por ejemplo, alifaticosulfonilo]; sulfanilo [por ejemplo, alifaticosulfanilo]; nitro; ciano; halo; hidroxilo; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoilo; sulfamida; o carbamoilo. Como alternativa, un heteroarilo puede estar sin sustituir.

Los ejemplos de heteroarilos sustituidos incluyen (halo)heteroarilo [por ejemplo, mono- y di-(halo)heteroarilo]; (carboxi) heteroarilo [por ejemplo, (alcocarbonil)heteroarilo]; cianoheteroarilo; aminoheteroarilo [por ejemplo, ((alquilsulfonil)amino)heteroarilo y ((dialquil)amino)heteroarilo]; (amido)heteroarilo [por ejemplo, aminocarbonilheteroarilo, ((alquilcarbonil)amino)heteroarilo, (((alquil)amino)alquil)aminocarbonilheteroarilo, (((heteroaril)amino)carbonil)heteroarilo, ((heterocicloalifático)carbonilo)heteroarilo, y ((alquilcarbonil)amino)heteroarilo]; (cianoalquil)heteroarilo; (alcoxi)heteroarilo; (sulfamoilo)heteroarilo [por ejemplo, (aminosulfonil)heteroarilo]; (sulfonil)heteroarilo [por ejemplo, (alquilsulfonil)heteroarilo]; (hidroxialquil)heteroarilo; (alcoxialquil) heteroarilo; (hidroxil)heteroarilo; ((carboxi)alquil)heteroarilo; [((dialquil)amino)alquil]heteroarilo; (heterocicloalifático)heteroarilo; (cicloalifático)heteroarilo; (nitroalquil)heteroarilo; ((alquilsulfonil)amino)alquilheteroarilo; ((alquilsulfonil)alquil)heteroarilo; (cianoalquil)heteroarilo; (acil)heteroarilo [por ejemplo, (alquilcarbonil)heteroarilo]; (alquil)heteroarilo; y (haloalquil)heteroarilo [por ejemplo, trihaloalquilheteroarilo].

Un "heteroaralifático" (tal como un grupo heteroaralquilo) como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄) que está sustituido con un grupo heteroarilo. "Alifático," "alquilo," y "heteroarilo" se han definido anteriormente.

Un grupo "heteroaralquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄) que está sustituido con un grupo heteroarilo. Tanto "alquilo" como "heteroarilo" se han definido

- anteriormente. Un heteroaralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alquilo (incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo, y haloalquilo tal como trifluorometilo), alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroaróilo, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.
- 5 Como se usa en el presente documento, "resto cíclico" incluye cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales se han definido previamente.
- 10 Como se usa en el presente documento, un grupo "acilo" se refiere a un grupo formilo o a $R^X-C(O)-$ (tal como -alquil-C(O)-, también mencionado como "alquilcarbonilo") en el que R^X y "alquilo" se han definido previamente. Acetilo y pivaloilo son ejemplos de grupos acilo.
- 15 Como se usa en el presente documento, un "aróilo" o "heteroaróilo" se refiere a un aril-C(O)- o a un heteroaril-C(O)-. La porción arilo y heteroarilo del aróilo o del heteroaróilo está opcionalmente sustituida como se ha definido previamente.
- 20 Como se usa en el presente documento, un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo alquil-O- en el que "alquilo" se ha definido previamente.
- 20 Como se usa en el presente documento, un grupo "carbamoilo" se refiere a un grupo que tiene la estructura $-O-CO-NR^X R^Y$ o $-NR^X-CO-O-R^Z$ en los que R^X y R^Y se han definido anteriormente y R^Z puede ser alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, heteroarilo, o heteroaralifático.
- 25 Como se usa en el presente documento, un grupo "carboxi" se refiere a $-COOH$, $-COOR^X$, $-OC(O)H$, $-OC(O)R^X$ cuando se usa como un grupo terminal; o a $-OC(O)-$ o $-C(O)O-$ cuando se usa como un grupo interno.
- 25 Como se usa en el presente documento, un grupo "haloalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno. Por ejemplo, el término haloalquilo incluye el grupo $-CF_3$.
- Como se usa en el presente documento, un grupo "mercapto" se refiere a $-SH$.
- Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfo" se refiere a $-SO_3H$ o a $-SO_3R^X$ cuando se usa terminalmente o a $-S(O)_3-$ cuando se usa internamente.
- 30 Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfamida" se refiere a la estructura $-NR^X-S(O)_2-NR^Y R^Z$ cuando se usa terminalmente y a $-NR^X-S(O)_2-NR^Y-$ cuando se usa internamente, en los que R^X , R^Y , y R^Z se han definido anteriormente.
- 30 Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfamoilo" se refiere a la estructura $-S(O)_2-NR^X R^Y$ o $-NR^X-S(O)_2-R^Z$ cuando se usa terminalmente; o a $-S(O)_2-NR^X-$ o $-NR^X-S(O)_2-$ cuando se usa internamente, en los que R^X , R^Y , y R^Z se han definido anteriormente.
- 35 Como se usa en el presente documento un grupo "sulfanilo" se refiere a $-S-R^X$ cuando se usa terminalmente y $-S-$ cuando se usa internamente, en el que R^X se ha definido anteriormente. Los ejemplos de sulfanilos incluyen alquilsulfanilo.
- Como se usa en el presente documento un grupo "sulfino" se refiere a $-S(O)-R^X$ cuando se usa terminalmente y $-S(O)-$ cuando se usa internamente, en el que R^X se ha definido anteriormente.
- 40 Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfonilo" se refiere a $-S(O)_2-R^X$ cuando se usa terminalmente y a $-S(O)_2-$ cuando se usa internamente, en el que R^X se ha definido anteriormente.
- Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfoxi" se refiere a $-O-SO-R^X$ o a $-SO-O-R^X$, cuando se usa terminalmente y a $-O-S(O)-$ o a $-S(O)O-$ cuando se usa internamente, en los que R^X se ha definido anteriormente.
- Como se usa en el presente documento, un grupo "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.
- 45 Como se usa en el presente documento, un "alcoxycarbonilo," que está incluido en el término carboxi, usado solo o en conexión con otro grupo se refiere a un grupo tal como alquil-O-C(O)-.
- Como se usa en el presente documento, un "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo tal como alquil-O-alquil-, en el que alquilo se ha definido anteriormente.
- Como se usa en el presente documento, un "carbonilo" se refiere a $-C(O)-$.
- 50 Como se usa en el presente documento, un "oxo" se refiere a $=O$.

Como se usa en el presente documento, un "aminoalquilo" se refiere a la estructura $R^X R^Y N$ -alquil-.

Como se usa en el presente documento, un "cianoalquilo" se refiere a la estructura (NC)-alquil-.

5 Como se usa en el presente documento, un grupo "urea" se refiere a la estructura $-NR^X-CO-NR^Y R^Z$ y un grupo "tiourea" se refiere a la estructura $-NR^X-CS-NR^Y R^Z$ cuando se usa terminalmente y $-NR^X-CO-NR^Y$ - o $-NR^X-CS-NR^Y$ - cuando se usa internamente, en los que R^X , y R^Z se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "guanidino" se refiere a la estructura $-N=C(N(R^X R^Y))N(R^X R^Y)$ en la que R^X y R^Y se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término grupo "amidino" se refiere a la estructura $-C=(NR^X)N(R^X R^Y)$ en la que R^X y R^Y se han definido anteriormente.

10 En general, el término "vecinal" se refiere a la ubicación de los sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, en el que los sustituyentes están unidos a átomos de carbono adyacentes.

En general, el término "geminal" se refiere a la ubicación de los sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, en el que los sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono.

15 Los términos "terminalmente" e "internamente" se refieren a la ubicación de un grupo dentro de un sustituyente. Un grupo es terminal cuando el grupo está presente al final del sustituyente no unido adicionalmente al resto de la estructura química. Carboxi-alquilo, es decir, $R^X O(O)C$ -alquilo es un ejemplo de un grupo carboxi usado terminalmente. Un grupo es interno cuando el grupo está presente en la parte media de un sustituyente hasta el final del sustituyente unido al resto de la estructura química. Alquilarcoxi (por ejemplo, alquil-C(O)O- o alquil-OC(O)-) y alquilarcoxiarilo (por ejemplo, alquil-C(O)O-aril- o alquil-O(CO)-aril-) son ejemplos de grupos carboxi usados internamente.

20 Como se usa en el presente documento, "grupo cíclico" incluye sistemas de anillo mono-, bi-, y tri-cíclico que incluyen cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales se ha definido previamente.

25 Como se usa en el presente documento, un "sistema de anillo bicíclico con puente" se refiere a un sistema de anillo heterocicloalifático bicíclico o un sistema de anillo cicloalifático bicíclico en el que los anillos están unidos por puente. Los ejemplos de sistemas de anillo bicíclico unidos por puente incluyen, pero no se limitan a, adamantanilo, norbomanilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.2.3]nonilo, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonilo. Un sistema de anillo bicíclico unido por puente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alquilo (incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo, y haloalquilo tal como trifluorometilo), alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroarilo, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxil, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxil, urea, tiourea, sulfamilo, sulfamida, oxo, o carbamilo.

30 Como se usa en el presente documento, una "cadena alifática" se refiere a un grupo alifático ramificado o lineal (por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquenilo, o grupos alquinilo). Una cadena alifática lineal tiene la estructura $-[CH_2]_v-$, en la que v es de 1-6. Una cadena alifática ramificada es una cadena alifática lineal que está sustituida con uno o más grupos alifáticos. Una cadena alifática ramificada tiene la estructura $-[CHQ]_v-$ en la que Q es hidrógeno o un grupo alifático; sin embargo, Q será un grupo alifático en al menos un ejemplo. El término cadena alifática incluye cadenas de alquilo, cadenas de alquenilo, y cadenas de alquinilo, en las que alquilo, alquenilo, y alquinilo son como se han definido anteriormente.

35 La expresión "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la expresión "sustituido o sin sustituir." Como se describe en el presente documento, los compuestos de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como se han ilustrado por lo general anteriormente, o como se han ejemplificado mediante las clases, subclases, y especies particulares de la presente invención. Como se describe en el presente documento, las variables R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 , y otras variables que contienen en ellas fórmulas I incluyen grupos específicos, tales como alquilo y arilo. A menos que se indique lo contrario, cada uno de los grupos específicos para las variables R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 , y otras variables contenidas en ellos puede estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Cada sustituyente de un grupo específico adicionalmente está opcionalmente sustituido con de uno a tres de halo, ciano, oxoalcoxi, hidroxil, amino, nitro, arilo, haloalquilo, y alquilo. Por ejemplo, un grupo alquilo puede estar sustituido con alquilsulfanilo y el alquilsulfanilo puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres de halo, ciano, oxoalcoxi, hidroxil, amino, nitro, arilo, haloalquilo, y alquilo. Como un ejemplo adicional, la porción cicloalquilo de un (cicloalquil)carbonilamino puede estar opcionalmente sustituida con de uno a tres de halo, ciano, alcoxi, hidroxil, nitro, haloalquilo, y alquilo. Cuando dos grupos alcoxi están unidos al mismo átomo o a átomos adyacentes, los dos grupos alcoxi pueden formar un anillo junto con el átomo o átomos a los que están unidos.

En general, el término "sustituido," precedido o no por el término "opcionalmente", se refiere a la sustitución de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente específico. Los sustituyentes específicos se han descrito anteriormente en las definiciones y a continuación en la descripción de los compuestos y los ejemplos de los mismos. A menos que se indique de otro modo, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada pueda estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado independientemente entre un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Un sustituyente de anillo, tal como un heterocicloalquilo, puede estar unido a otro anillo, tal como un cicloalquilo, para formar un sistema de anillo bicíclico espiro, por ejemplo, ambos anillos comparten un átomo común. Como alguien experto en la materia reconocerá, las combinaciones de los sustituyentes concebidos por la presente invención son aquellas combinaciones que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

La expresión "hasta", como se usa en el presente documento, se refiere a cero o a cualquier número entero que sea igual o menor que el número que sigue a la expresión. Por ejemplo, "hasta 3" significa uno cualquiera de 0, 1, 2, y 3.

La expresión "estable o químicamente factible", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran básicamente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, su detección, y preferentemente su recuperación, su purificación, y su uso para uno o más de los fines desvelados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es uno que no se altera básicamente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o inferior, en ausencia de humedad o de otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

Como se usa en el presente documento, una cantidad eficaz se define como la cantidad necesaria para transmitir un efecto terapéutico al paciente tratado, y está determinada típicamente en base a la edad, área superficial, peso, y afección del paciente. La interrelación de dosificaciones para animales y para seres humanos (en base a miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe por Freireich y col., *Cancer Chemother. Rep.*, 50: 219 (1966). El área de superficie corporal se puede determinar de forma aproximada a partir de la altura y del peso del paciente. Véase, por ejemplo, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, Nueva York, 537 (1970). Como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un mamífero, que incluye a un ser humano.

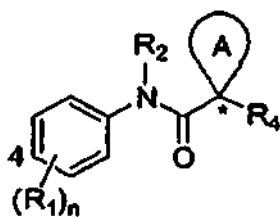
A menos que se indique de otro modo, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S de cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace (Z) y (E), y los isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la presente invención. A menos que se indique de otro modo, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la presente invención están dentro del alcance de la presente invención. Además, a menos que se indique de otro modo, las estructuras presentadas en el presente documento también pretenden incluir los compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos de forma isotópica. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de hidrógeno con deuterio o con tritio, o por la sustitución de un carbono con un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o como sondas en ensayos biológicos.

40 **Compuestos**

Los compuestos de la presente invención son moduladores útiles de los transportadores ABC y son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por el transportador ABC.

A. Compuestos genéricos

La presente invención incluye un compuesto de fórmula I,

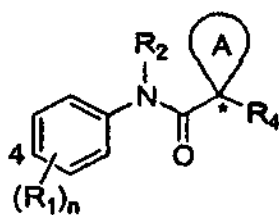


45

I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un procedimiento de modulación del número de transportadores ABC funcionales en una membrana de una célula que comprende la etapa de poner en contacto dicha célula con un compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5 Cada R_1 es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalifático C_{3-10} opcionalmente sustituido, o un heterocicloalifático de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, carboxi [por ejemplo, hidroxicarbonilo o alcocarbonilo], alcoxi, amido [por ejemplo, aminocarbonilo], amino, halo, ciano, alquilsulfanilo, o hidroxilo;

con la condición de que al menos un R_1 sea un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido y dicho R_1 esté unido a la posición 3 o 4 del anillo de fenilo;

10 Cada R_2 es hidrógeno, un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_4 es un anillo benzo [d] [1,3] dioxolilo opcionalmente sustituido;

n es 1, 2, 3, 4 o 5; y

15 Anillo A es un cicloalifático opcionalmente sustituido o un heterocicloalifático opcionalmente sustituido en el que los átomos del anillo A adyacente a C^* son átomos de carbono, y cada uno de ellos está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

B. Realizaciones Específicas

1. Sustituyente R_1

20 Cada R_1 es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalifático C_{3-10} opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, carboxi [por ejemplo, hidroxicarbonilo o alcocarbonilo], amido [por ejemplo, aminocarbonilo], amino, halo, alcoxi, o hidroxilo.

En algunas realizaciones, un R_1 es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En varios ejemplos, un R_1 es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, o un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido. En varios ejemplos, un R_1 es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , o alquinilo C_{2-6} .

25 En varias realizaciones, un R_1 es un arilo o heteroarilo con 1, 2 o 3 sustituyentes. En varios ejemplos, un R_1 es un arilo o heteroarilo monocíclico. En varias realizaciones, R_1 es un arilo o heteroarilo con 1, 2 o 3 sustituyentes. En varios ejemplos, R_1 es un arilo o heteroarilo monocíclico.

En varias realizaciones, al menos un R_1 es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido y R_1 está unido a la estructura núcleo en la posición 4 del anillo de fenilo.

30 En varias realizaciones, al menos un R_1 es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido y R_1 está unido a la estructura núcleo en la posición 3 del anillo de fenilo.

En varias realizaciones, un R_1 es fenilo con hasta 3 sustituyentes. En varias realizaciones, R_1 es fenilo con hasta 2 sustituyentes.

35 En varias realizaciones, un R_1 es un anillo heteroarilo con hasta 3 sustituyentes. En determinadas realizaciones, un R_1 es un anillo heteroarilo monocíclico con hasta 3 sustituyentes. En otras realizaciones, un R_1 es un anillo heteroarilo bicíclico con hasta 3 sustituyentes. En varias realizaciones, R_1 es un anillo heteroarilo con hasta 3 sustituyentes.

40 En algunas realizaciones, un R_1 es un cicloalifático C_{3-10} opcionalmente sustituido o un heterocicloalifático de 3-8 miembros opcionalmente sustituido. En varios ejemplos, un R_1 es un cicloalifático monocíclico sustituido con hasta 3 sustituyentes. En varios ejemplos, un R_1 es un heterocicloalifático monocíclico sustituido con hasta 3 sustituyentes. En una realización, un R_1 es un heterocicloalifático de 4 miembros que tiene un miembro del anillo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno (incluyendo NH y NR^X), o azufre (incluyendo S, SO, y SO_2); en el que dicho heterocicloalifático está sustituido con hasta 3 sustituyentes. En un ejemplo, un R_1 es 3-metiloxetan-3-ilo.

En varias realizaciones, un R_1 es carboxi [por ejemplo, hidroxycarbonilo o alcoxicarbonilo]. O, un R_1 es amido [por ejemplo, aminocarbonilo]. O, un R_1 es amino. O, es halo. O, es ciano. O, hidroxilo.

5 En algunas realizaciones, R_1 es hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alilo, F, Cl, metoxi, etoxi, iso-propoxi, terc-butoxi, CF_3 , OCF_3 , SCH_3 , SCH_2CH_3 , CN, hidroxilo, o amino. En varios ejemplos, R_1 es hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, SCH_3 , SCH_2CH_3 , F, Cl, CF_3 , o OCF_3 . En varios ejemplos, R_1 puede ser hidrógeno. O, R_1 puede ser metilo. O, R_1 puede ser etilo. O, R_1 puede ser iso-propilo. O, R_1 puede ser terc-butilo. O, R_1 puede ser F. O, R_1 puede ser Cl. O, R_1 puede ser OH. O, R_1 puede ser OCF_3 . O, R_1 puede ser CF_3 . O, R_1 puede ser metoxi. O, R_1 puede ser etoxi. O, R_1 puede ser SCH_3 .

10 En varias realizaciones, R_1 está sustituido con no más de tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, o alifático opcionalmente sustituido, cicloalifático, heterocicloalifático, amino [por ejemplo, (alifático)amino], amido [por ejemplo, aminocarbonilo, ((alifático)amino)carbonilo, y ((alifático)₂amino)carbonilo], carboxi [por ejemplo, alcoxicarbonilo e hidroxycarbonilo], sulfamoilo [por ejemplo, aminosulfonilo, ((alifático)₂amino)sulfonilo, ((cicloalifático)alifático)aminosulfonilo, y ((cicloalifático)amino)sulfonilo], ciano, alcoxi, arilo, heteroarilo [por ejemplo, heteroarilo monocíclico y bicicloheteroarilo], sulfonilo [por ejemplo, alifáticosulfonilo o (heterocicloalifático)sulfonilo], sulfinilo [por ejemplo, alifáticosulfinilo], aroilo, heteroarilo, o heterocicloalifáticocarbonilo.

En varias realizaciones, R_1 está sustituido con halo. Los ejemplos de sustituyentes R_1 incluyen F, Cl, y Br. En varios ejemplos, R_1 está sustituido con F.

20 En varias realizaciones, R_1 está sustituido con un alifático opcionalmente sustituido. Los ejemplos de sustituyentes R_1 incluyen alcoxilalifático opcionalmente sustituido, heterocicloalifático, aminoalquilo, hidroxialquilo, (heterocicloalquil)alifático, alquilsulfonilalifático, alquilsulfonilaminoalifático, alquilcarbonilaminoalifático, alquilaminoalifático, o alquilcarbonilalifático.

En varias realizaciones, R_1 está sustituido con un amino opcionalmente sustituido. Los ejemplos de sustituyentes R_1 incluyen alifaticocarbonilamino, alifáticoamino, arilamino, o alifáticosulfonilamino.

25 En varias realizaciones, R_1 está sustituido con un sulfonilo. Los ejemplos de R_1 incluyen sulfonilo heterocicloalifático, sulfonilo alifático, alifáticoaminosulfonilo, aminosulfonilo, alifaticocarbonilaminosulfonilo, alcoxilalquilheterocicloalquilsulfonilo, alquilheterocicloalquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, cicloalquilaminosulfonilo, (heterocicloalquil)alquilaminosulfonilo, y heterocicloalquilsulfonilo.

30 En varias realizaciones, R_1 está sustituido con carboxilo. Los ejemplos de sustituyentes R_1 incluyen alcoxicarbonilo e hidroxycarbonilo.

En varias realizaciones, R_1 está sustituido con amido. Los ejemplos de sustituyentes R_1 incluyen alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, ((alifático)₂amino)carbonilo, y [((alifático)aminoalifático)amino]carbonilo.

En varias realizaciones, R_1 está sustituido con carbonilo. Los ejemplos de sustituyentes R_1 incluyen arilcarbonilo, cicloalifaticocarbonilo, heterocicloalifaticocarbonilo, y heteroarilcarbonilo.

35 En varias realizaciones, cada R_1 es un hidroxycarbonilo, hidroxilo, o halo.

40 En algunas realizaciones, R_1 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R_1 es $-Z^E R_9$ en el que cada Z^E es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^E están opcional e independientemente sustituidas con $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^E-$, $-CONR^E NR^E-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^E CO_2-$, $-O-$, $-NR^E CONR^E-$, $-OCONR^E-$, $-NR^E NR^E-$, $NR^E CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^E-$, $-SO_2 NR^E-$, $-NR^E SO_2-$ o $-NR^E SO_2 NR^E-$. Cada R_9 es hidrógeno, R^E , halo, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, o $-OCF_3$. Cada R^E es independientemente un grupo C_{1-8} alifático, un cicloalifático, un heterocicloalifático, un arilo, o un heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^A . Cada R^A es $-Z^A R_5$, en el que cada Z^A es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^A están opcional e independientemente sustituidas con $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^B-$, $-CONR^B NR^B-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^B CO_2-$, $-O-$, $-NR^B CONR^B-$, $-OCONR^B-$, $-NR^B NR^B-$, $-NR^B CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^B-$, $-SO_2 NR^B-$, $-NR^B SO_2-$ o $-NR^B SO_2 NR^B-$. Cada R_5 es independientemente R^B , halo, $-B(OH)_2$, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, o $-OCF_3$. Cada R^B es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-8} opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

50 En varias realizaciones, R_1 es $-Z^E R_9$, en el que cada Z^E es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^E están opcional e independientemente sustituidas con $-CO-$, $-CONR^E-$, $-CO_2-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^E-$ o $-SO_2 NR^E-$. Cada R_9 es hidrógeno, R^E , halo, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$, o $-OCF_3$. Cada R^E es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre un grupo alifático C_{1-8} , cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, y heteroarilo. En una realización, Z^E es un enlace. En una realización, Z^E es una cadena alifática C_{1-6} lineal, en el que una unidad de carbono de Z^E esta opcionalmente sustituida con $-CO-$, $-CONR^E-$, $-CO_2-$, $-O-$ o $-NR^E-$. En una realización, Z^E es una

55

cadena alquilo C₁₋₆. En una realización, Z^E es -CH₂-. En una realización, Z^E es -CO-. En una realización, Z^E es -CO₂-. En una realización, Z^E es -CONR^E-.

En algunas realizaciones, R₉ es H, -NH₂, hidroxilo, -CN, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₈, cicloalifático C₃₋₈, heterocicloalifático de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-10 miembros. En una realización, R₉ es H. En una realización, R₉ es hidroxilo. O, R₉ es -NH₂. O, R₉ es -CN. En algunas realizaciones, R₉ es un heterocicloalifático de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1, 2 o 3 miembros del anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno (incluyendo NH y NR^X), oxígeno, y azufre (incluyendo S, SO, y SO₂). En una realización, R₉ es un heterocicloalifático de cinco miembros opcionalmente sustituido con un miembro de anillo de nitrógeno (incluyendo NH y NR^X). En una realización, R₉ es un pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de dicho pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituido incluyen pirrolidin-1-ilo y 3-hidroxipirrolidin-1-ilo. En una realización, R₉ es un heterocicloalifático de seis miembros opcionalmente sustituido con dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno (incluyendo NH y NR^X) y oxígeno. En una realización, R₉ es morfolin-4-ilo. En algunas realizaciones, R₉ es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, R₉ es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno (incluyendo NH y NR^X), oxígeno, y azufre (incluyendo S, SO, y SO₂). En una realización, R₉ es 1H-tetrazol-5-ilo.

En una realización, un R₁ es Z^ER₉; en el que Z^E es CH₂ y R₉ es 1H-tetrazol-5-ilo. En una realización, un R₁ es Z^ER₉; en el que Z^E es CH₂ y R₉ es morfolin-4-ilo. En una realización, un R₁ es Z^ER₉; en el que Z^E es CH₂ y R₉ es pirrolidin-1-ilo. En una realización, un R₁ es Z^ER₉; en el que Z^E es CH₂ y R₉ es 3-hidroxipirrolidin-1-ilo. En una realización, un R₁ es Z^ER₉; en el que Z^E es CO y R₉ es 3-hidroxipirrolidin-1-ilo.

En algunas realizaciones, R₁ está seleccionado entre CH₂OH, COOH, CH₂OCH₃, COOCH₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂CN, CONHCH₃, CH₂CONH₂, CH₂OCH₂CH₃, CH₂N(CH₃)₂, CON(CH₃)₂, CH₂NHCH₂CH₂OH, CH₂NHCH₂CH₂COOH, CH₂OCH(CH₃)₂, CONHCH(CH₃)CH₂OH, o CONHCH(terc-butilo)CH₂OH.

En varias realizaciones, R₁ es halo, o R₁ es alifático C₁₋₆, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalifático, heterocicloalifático, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^A; o R₁ es halo; en el que cada R^A es -Z^AR₅, cada Z^A es independientemente un enlace o una cadena alifática C₁₋₆ ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^A están opcional e independientemente sustituidas con -CO-, -CS-, -CONR^B-, -CONR^BNR^B-, -CO₂-, -OCO-, -NR^BCO₂-, -O-, -NR^BCONR^B-, -OCOR^B-, NR^BNR^B-, -NR^BCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^B-, -SO₂NR^B-, -NR^BSO₂- o -NR^BSO₂NJ^B-; cada R₅ es independientemente R^B, halo, -B(OH)₂, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, o -OCF₃; y cada R^B es hidrógeno, alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, cicloalifático C₃₋₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalifático opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

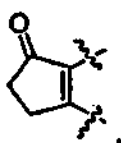
En algunas realizaciones, Z^A es independientemente un enlace o una cadena alifática C₁₋₆ ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^A están opcional e independientemente sustituidas con -CO-, -CS-, -CONR^B-, -CONR^BNR^B-, -CO₂-, -OCO-, -NR^BCO₂-, -O-, -NR^BCONR^B-, -OCOR^B-, -NR^BNR^B-, -NR^BCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^B-, -SO₂NR^B-, -NR^BSO₂- o -NR^BSO₂NR^B-. En una realización, Z^A es un enlace. En algunas realizaciones, Z^A es una cadena C₁₋₆ alifática lineal o ramificada opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^A están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CS-, -CONR^B-, -CONR^BNR^B-, -CO₂-, -OCO-, -NR^BCO₂-, -O-, -NR^BCONR^B-, -OCOR^B-, -NR^BNR^B-, -NR^BCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^B-, -SO₂NR^B-, -NR^BSO₂- o -NR^BSO₂NR^B-. En una realización, Z^A es una cadena de alquilo C₁₋₆ lineal o ramificada opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^A están opcionalmente sustituidas con -O-, -NHC(O)-, -C(O)NR^B-, -SO₂-, -NHSO₂-, -NHC(O)-, -SO-, -NR^BSO₂-, -SO₂NH-, -SO₂NR^B-, -NH- o -C(O)O-. En una realización, Z^A es una cadena de alquilo C₁₋₆ lineal o ramificada opcionalmente sustituido en el que una unidad de carbono de Z^A está opcionalmente sustituida con -O-, -NHC(O)-, -C(O)NR^B-, -SO₂-, -NHSO₂-, -NHC(O)-, -SO-, -NR^BSO₂-, -SO₂NH-, -SO₂NR^B-, -NH-, o C(O)O-. En una realización, Z^A es una cadena de alquilo C₁₋₆ lineal o ramificada opcionalmente sustituido en el que una unidad de carbono de Z^A está opcionalmente sustituida con -CO-, -CONR^B-, -CO₂-, -O-, -NR^BCO-, -SO₂-, -NR^B-, -SO₂NR^B- o -NR^BSO₂-. En una realización; Z^A es una cadena de alquilo C₁₋₆ lineal o ramificada opcionalmente sustituido en la que una unidad de carbono de Z^A está opcionalmente sustituida con -SO₂-, -CONR^B- o -SO₂NR^B-. En una realización, Z^A es -CH₂- o -CH₂CH₂-. En una realización, Z^A es una cadena de alquilo C₁₋₆ lineal o ramificada opcionalmente sustituido en la que una unidad de carbono de Z^A está opcionalmente sustituido con -CO-, -CONR^B-, -CO₂-, -O-, -NHCO-, -SO-, -SO₂-, -NR^B-, -SO₂NR^B- o -NR^BSO₂-. En algunas realizaciones, Z^A es -CO₂-, -CH₂CO₂-, -CH₂CH₂CO₂-, -CH(NH₂)CH₂CO₂- o -CH(CH₃)CH₂CO₂-. En algunas realizaciones, Z^A es -CONH-, -NHCO- o -CON(CH₃)-. En algunas realizaciones, Z^A es -O-. O, Z^A es -SO-, -SO₂-, -SO₂NH- o -SO₂N(CH₃)-. En una realización, Z^A es una cadena alifática C₁₋₆ ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que una unidad de carbono de Z^A está opcionalmente sustituida con -SO₂-.

En algunas realizaciones, R₅ es H, F, Cl, -B(OH)₂, -OH, -NH₂, -CF₃, -OCF₃, o -CN. En una realización, R₅ es H. O, R₅ es F. O, R₅ es Cl. O, R₅ es -B(OH)₂. O, R₅ es -OH. O, R₅ es NH₂. O, R₅ es -CF₃. O, R₅ es -OCF₃. O, R₅ es -CN.

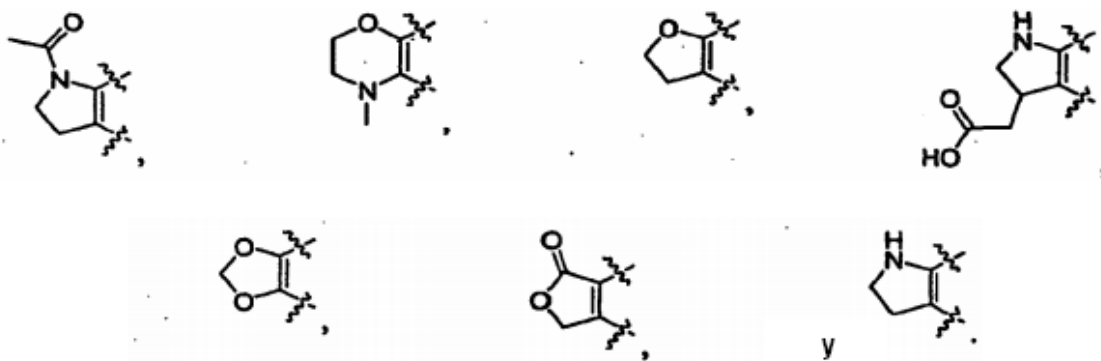
En algunas realizaciones, R₅ es un alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido. En una realización, R₅ es un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido. En una realización, R₅ es metilo, etilo, iso-propilo, o terc-butilo. En una realización, R₅ es un arilo opcionalmente sustituido. En una realización, R₅ es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas

realizaciones, R_5 es un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterocicloalifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_5 es un heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización, R_5 es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido, que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo opcional e independientemente sustituidos con nitrógeno (incluyendo NH y NR^X), oxígeno o azufre (incluyendo S, SO, y SO_2). En una realización, R_5 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, R_5 es 1H-tetrazol-5-ilo. En una realización, R_5 es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. En una realización, R_5 es un 1,3-dioxoisindolin-2-ilo. En algunas realizaciones, R_5 es un heterocicloalifático opcionalmente sustituido que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno (incluyendo NH y NR^X) y R_5 se une directamente a $-SO_2-$ mediante un anillo de nitrógeno.

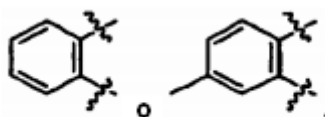
En algunas realizaciones, dos apariciones de R^A , tomadas en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidas, forman un anillo saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, que tiene hasta 4 miembros del anillo opcional e independientemente sustituidos con nitrógeno (incluyendo NH y NR^X), oxígeno, o azufre (incluyendo S, SO, y SO_2). En algunas realizaciones, dos apariciones de R^A , tomadas en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidas, forman un anillo cicloalifático C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, $=NR^B$, $=N-N(R^B)_2$, halo, CN, CO_2 , CF_3 , OCF_3 , OH, SR^B , $S(O)R^B$, SO_2R^B , NH_2 , NHR^B , $N(R^B)_2$, $COOH$, $COOR^B$, OR^B , o R^B . En una realización, dicho anillo cicloalifático está sustituido con oxo. En una realización, dicho anillo es cicloalifático



En algunas realizaciones, dos apariciones de R^A , tomadas en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidas, forman un anillo heterocicloalifático de 5-8 miembros opcionalmente sustituido, que tiene hasta 4 miembros del anillo opcional e independientemente sustituidos con nitrógeno (incluyendo NH y NR^X), oxígeno, o azufre (incluyendo S, SO, y SO_2). En algunas realizaciones, dos apariciones de R^A , tomadas en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidas, forman un anillo heterocicloalifático de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, $=NR^B$, $=N-N(R^B)_2$, halo, CN, CO_2 , CF_3 , OCF_3 , OH, SR^B , $S(O)R^B$, SO_2R^B , NH_2 , NHR^B , $N(R^B)_2$, $COOH$, $COOR^B$, OR^B , o R^B . En algunas realizaciones, dicho anillo heterocicloalifático está seleccionado entre:

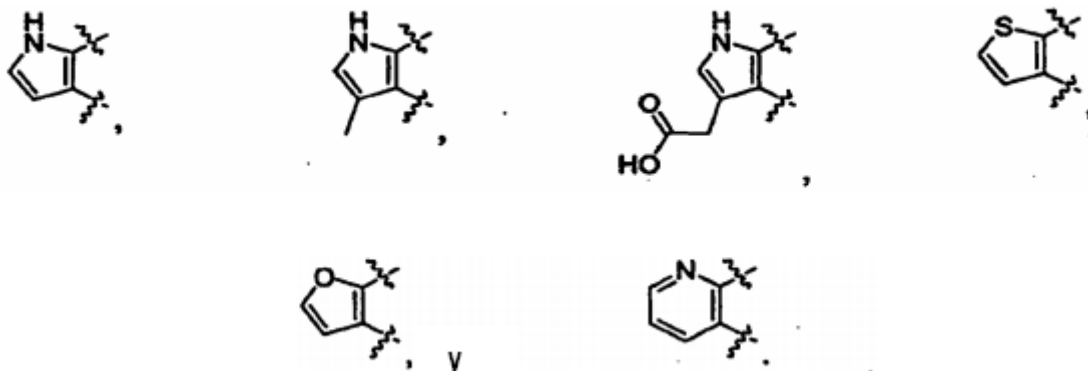


En algunas realizaciones, dos apariciones de R^A , tomadas en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidas, forman un arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, dos apariciones de R^A , tomadas en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidas, forman un arilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, CO_2 , CF_3 , OCF_3 , OH, SR^B , $S(O)R^B$, SO_2R^B , NH_2 , NHR^B , $N(R^B)_2$, $COOH$, $COOR^B$, OR^B , o R^B . En algunas realizaciones, dicho arilo es



En algunas realizaciones, dos apariciones de R^A , tomadas en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidas, forman un heteroarilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido, que tiene hasta 4 miembros del anillo opcional e independientemente sustituidos con nitrógeno (incluyendo NH y NR^X), oxígeno, o azufre (incluyendo S,

SO, y SO₂). En algunas realizaciones, dos apariciones de R^A, tomadas en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidas, forman un heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, CO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR^B, S(O)R^B, SO₂P^B, NH₂, NHR^B, N(R^B)₂, COOH, COOR^B, OR^B, o R^B. En algunas realizaciones, dicho heteroarilo está seleccionado entre:

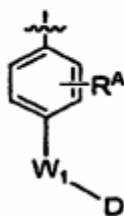


5

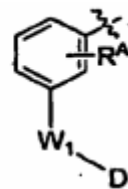
En algunas realizaciones, un R₁ es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^A, en el que R^A se define anteriormente.

En varias realizaciones, un R₁ es carboxi [por ejemplo, hidroxicarbonilo o alcoxicarbonilo], amido [por ejemplo, aminocarbonilo], amino, halo, ciano, o hidroxilo.

10 En varias realizaciones, R₁ es:



(Z-1),



o (Z-2).

en que

W₁ es -C(O)-, -SO₂-, -NHC(O)- o -CH₂-;

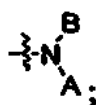
D es H, hidroxilo, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático, cicloalifático, alcoxi, y amino; y

15 R^A se define anteriormente.

En varias realizaciones, W₁ es -C(O)-. O, W₁ es -SO₂-. O, W₁ es -NHC(O)-. O, W₁ es -CH₂-.

En varias realizaciones, D es OH. O, D es un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un cicloalifático C₃₋₈ opcionalmente sustituido. O, D es un alcoxi opcionalmente sustituido. O, D es un amino opcionalmente sustituido.

En varios ejemplos, D es



20

en el que cada uno de A y B es independientemente H, un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalifático C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, acilo, sulfonilo, alcoxi o

A y B, tomados en conjunto, forman un anillo heterocicloalifático de 3-7 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, A es H. En algunas realizaciones, A es un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En varios ejemplos, A es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un ejemplo, A es metilo. O, A es etilo. O, A es n-propilo. O, A es iso-propilo. O, A es 2-hidroxietilo. O, A es 2-metoxietilo.

- 5 En varias realizaciones, B es alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, oxo, CN, hidroxilo, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo, alqueno, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalifático, amino, heterocicloalifático, arilo, y heteroarilo. En varias realizaciones, B está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, oxo, CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆) alquilo (C₁₋₆), NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, cicloalifático C₃₋₈, H(cicloalifático C₃₋₈), N(alquilo C₁₋₆)(cicloalifático C₃₋₈), N(cicloalifático C₃₋₈)₂, heterocicloalifático de 3-8 miembros, fenilo, y heteroarilo de 5-10 miembros. En un ejemplo, dicho sustituyente es oxo. O, dicho sustituyente es alcoxi (C₁₋₆) opcionalmente sustituido. O, es hidroxilo. O, es NH₂. O, es NHCH₃. O, es NH(ciclopropilo). O, es NH(ciclobutilo). O, es N(CH₃)₂. O, es CN. En un ejemplo, dicho sustituyente es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, B está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre un cicloalifático C₃₋₈ opcionalmente sustituido o heterocicloalifático de 3-8 miembros. En un ejemplo, dicho sustituyente es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexenilo, morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, y tetrahidrofurano-2-ilo. En algunas realizaciones, B está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre un heteroarilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido. En un ejemplo, dicho sustituyente es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre piridilo, pirazilo, 1H-imidazol-1-ilo, y 1H-imidazol-5-ilo.

- 15 En algunas realizaciones, B es cicloalifático C₃₋₈ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, dialquilamino, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, y heteroarilo. En varios ejemplos, B es un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido. En una realización, B es ciclopropilo. O, B es ciclobutilo. O, B es ciclopentilo. O, B es ciclohexilo. O, B es cicloheptilo.

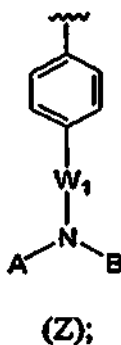
- 20 En algunas realizaciones, B es heterocicloalifático de 3-8 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, dialquilamino, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, y heteroarilo. En un ejemplo, B es 3-oxo-isoxazolid-4-ilo.

En varias realizaciones, A es H y B es un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En varias realizaciones, B está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. O, tanto A como B, son H. Los sustituyentes ejemplares en B incluyen halo, oxo, alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, dialquilamino, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, y heteroarilo.

- 35 En varias realizaciones, A es H y B es un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Los sustituyentes ejemplares incluyen oxo, alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, y un heterocicloalifático opcionalmente sustituido.

- 40 En varias realizaciones, A y B, tomados en conjunto, forman un anillo heterocicloalifático de 3-7 miembros opcionalmente sustituido. En varios ejemplos, el anillo heterocicloalifático está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. Los ejemplos de dichos anillos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidin-3-ilo, y 1,4-diazepan-1-ilo. Dichos sustituyentes ejemplares en dichos anillos incluyen halo, oxo, alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, acilo (por ejemplo, alquilcarbonilo), amino, amido, y carboxi. En algunas realizaciones, cada uno de dichos sustituyentes es independientemente halo, oxo, alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amino, amido, o carboxi. En una realización, el sustituyente es oxo, F, Cl, metilo, etilo, iso-propilo, 2-metoxietilo, hidroximetilo, metoximetilo, aminocarbonilo, -COOH, hidroxilo, acetilo, o piridilo.

En varias realizaciones, R₁ es:



en el que:

W_1 es $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-NHC(O)-$ o $-CH_2-$;

Cada uno de A y B es independientemente H, un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalifático C_3-C_8 opcionalmente sustituido; o

- 5 A y B, tomados en conjunto, forman un anillo heterocicloalifático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido.

En varios ejemplos, R_1 está seleccionado entre cualquiera de los compuestos ejemplares en la Tabla 1.

2. Sustituyente R_2

Cada R_2 es hidrógeno, o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalifático C_{3-6} , fenilo, o heteroarilo.

- 10 En varias realizaciones, R_2 es un alifático C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo, alifático C_{1-2} , o alcoxi. En varios ejemplos, R_2 es metilo, etilo, propilo, o butilo sustituido o sin sustituir.

En varias realizaciones, R_2 es hidrógeno.

3. Anillo A

- 15 El anillo A es un cicloalifático opcionalmente sustituido o un heterocicloalifático opcionalmente sustituido en el que los átomos del anillo A adyacentes a C^* son átomos de carbono. En varias realizaciones, el anillo A es cicloalifático C_{3-7} o heterocicloalifático de 3-8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

- 20 En varias realizaciones, el anillo A está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de $-Z^B R_7$, en el que cada Z^B es independientemente un enlace, o una cadena alifática C_{1-4} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^B están opcional e independientemente sustituidas con y $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^B-$, $-CONR^B NR^B-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^B CO_2-$, $-O-$, $-NR^B CONR^B-$, $-OCONR^B-$, $-NR^B NR^B-$, $-NR^B CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^B-$, $-SO_2 NR^B-$, $-NR^B SO_2-$ o $-NR^B SO_2 NR^B-$; cada R_7 es independientemente R^B , halo, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, o $-OCF_3$; y cada R^B es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-8} opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

- 25 En varias realizaciones, el anillo A es un cicloalifático C_{3-7} o un heterocicloalifático de 3-8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

- 30 En varias realizaciones, el anillo A es un cicloalifático de 3, 4, 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. En varios ejemplos, el anillo A es un grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido. En varios ejemplos alternativos, el anillo A es un grupo ciclobutilo opcionalmente sustituido. En varios otros ejemplos, el anillo A es un grupo ciclopentilo opcionalmente sustituido. En otros ejemplos, el anillo A es un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido. En más ejemplos, el anillo A es un ciclopropilo sin sustituir.

En varias realizaciones, el anillo A es un heterocicloalifático de 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido. Por ejemplo, el anillo A es un grupo tetrahidropirano opcionalmente sustituido.

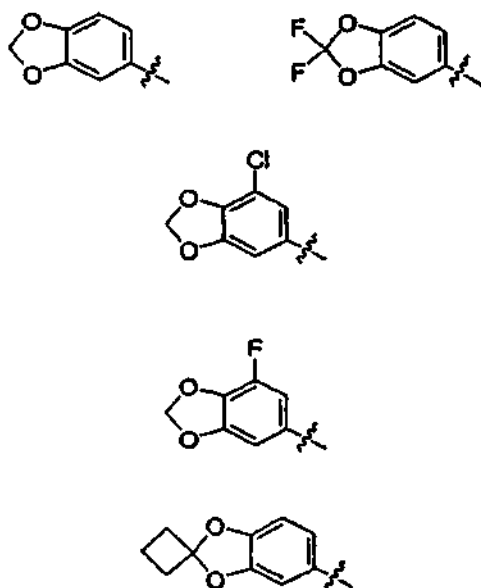
4. Sustituyente R_4

- 35 En algunas realizaciones, R_4 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de $-Z^C R_8$. Cada Z^C es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^C están opcional e independientemente sustituidas con $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^C-$, $-CONR^C NR^C-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^C CO_2-$, $-O-$, $-NR^C CONR^C-$, $-OCONR^C-$, $-NR^C NR^C-$, $-NR^C CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^C-$, $-SO_2 NR^C-$, $-NR^C SO_2-$ o $-NR^C SO_2 NR^C-$. Cada R_8 es independientemente R^C , halo, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, o $-OCF_3$. Cada R^C es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-8} opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

Los ejemplos de R_4 incluyen benzo[d][1,3]dioxol o 2,2-difluoro-benzo[d][1,3]dioxol opcionalmente sustituido.

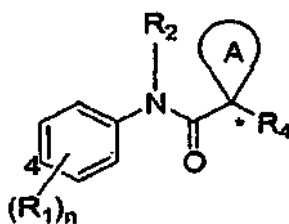
- 45 En algunas realizaciones, dos apariciones de $-Z^C R_8$, tomadas en conjunto con carbonos a los que están unidas, forman un anillo saturado, parcialmente saturado o aromático de 4-8 miembros con hasta 3 átomos del anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, NH, NR^C , y S (incluyendo S, SO, y SO_2); en el que R^C se define en el presente documento.

En varias realizaciones, R_4 es uno seleccionado entre



C. Compuestos Sub-Genéricos

Otro aspecto de la presente invención incluye los compuestos de fórmula la:



Ia

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R_2 , R_4 , y n se han definido en la fórmula I.

Cada R_1 es independientemente arilo, heteroarilo monocíclico o indoliznilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[*b*]furanilo, benzo[*b*]tiofenilo, 1H-indazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinoliznilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, o benzo[*d*]oxazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^A ; o R_1 es independientemente metilo, trifluorometilo, o halo. En una realización, R_1 es un imidazo[1,2-*a*]piridina-2-ilo opcionalmente sustituido. En una
10 realización, R_1 es un oxazolo[4,5-*b*]piridina-2-ilo opcionalmente sustituido. En una realización, R_1 es un 1H-pirrol[2,3-*b*]pirid-6-ilo opcionalmente sustituido. En una realización, R_1 es un benzo[*d*]oxazol-2-ilo opcionalmente sustituido. En una realización, R_1 es un benzo[*d*]tiazol-2-ilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R_1 es un arilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico, cada uno está opcionalmente
15 sustituido con 1, 2 o 3 de R^A . En algunas realizaciones, R_1 es fenilo sustituido o sin sustituir. En una realización, R_1 es pirid-2-ilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R_1 es pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1H-pirrol-3-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, furan-3-ilo, furan-2-ilo, o pirimidia-5-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_1 es fenilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1H-pirrol-3-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-
20 pirazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, furan-3-ilo, furan-2-ilo, o pirimidin-5-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre CN, o un grupo elegido entre alquilo C_{1-6} , carboxi, alcoxi, halo, amido, acetoamino, y arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido de forma adicional.

Cada R^A es $-Z^A R_5$, en el que cada Z^A , es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o
25 lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^A están opcional e independientemente sustituidas con $-CS-$, $-CONR^B-$, $-CONR^B NR^B-$, $-CO_2-$, $-NR^B CO_2-$, $-NR^B CONR^B-$, $-NR^B NR^B-$, $NR^B CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^B-$, $-SO_2 NR^B-$, $-NR^B SO_2-$ o $-NR^B SO_2 NR^B-$.

Cada R_5 es independientemente R^B , halo, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, o $-OCF_3$.

Cada R^B es hidrógeno, un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, un cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido, un

heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

5 El anillo A es un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno (incluyendo NH y NR^X), oxígeno, o azufre (incluyendo S, SO, y SO₂); un heterocicloalifático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre O y S (incluyendo S, SO, y SO₂); un piperidinilo opcionalmente sustituido con halo, alifático, aminocarbonilo, aminocarbonilalifático, alifáticocarbonilo, alifáticosulfonilo, arilo, o las combinaciones de los mismos; o un heterocicloalifático de 7-8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno (incluyendo NH y NR^X), oxígeno, o azufre (incluyendo S, SO, y SO₂).

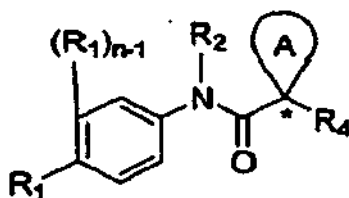
10 En algunas realizaciones, un R₁ unido a la posición 3 o 4 del anillo de fenilo es un arilo o un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^A, en el que R^A es -Z^AR₅; en el que cada Z^A es independientemente un enlace o una cadena alifática C₁₋₆ ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^A están opcional e independientemente sustituidas con -CO-, -CS-, -CONR^B-, -CONR^BNR^B-, -CO₂-, -OCO-, -NR^BCO₂-, -O-, -NR^BCONR^B-, -OCONR^B-, -NR^BNR^B-, NR^BCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^B-, SO₂NR^B-, -NR^BSO₂- o -NR^BSO₂NR^B-; cada R₅ es independientemente R^B, halo, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, o -OCF₃; y cada R^B es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₈ opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

20 En algunas realizaciones, un R₁ unido a la posición 3 o 4 del anillo de fenilo es un fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^A.

25 En algunas realizaciones, un R₁ unido a la posición 3 o 4 del anillo de fenilo es un fenilo sustituido con uno de R^A, en el que R^A es -Z^AR₅; cada Z^A es independientemente un enlace o una cadena alifática C₁₋₆ ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^A están opcional e independientemente sustituidas con -O-, -NHC(O)-, -C(O)NR^B-, -SO₂-, -NHSO₂-, -NHC(O)-, -SO-, -NR^BSO₂-, -SO₂NH-, -SO₂NR^B-, -NH- o -C(O)O-. En una realización, una unidad de carbono de Z^A está sustituida con -O-, -NHC(O)-, -C(O)NR^B-, -SO₂-, -NHSO₂-, -NHC(O)-, -SO-, -NR^BSO₂-, -SO₂NH-, -SO₂NR^B-, -NH- o -C(O)O-. En alguna realización, R₅ es independientemente un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, hidrógeno, o halo.

35 En algunas realizaciones, un R₁ unido a la posición 3 o 4 del anillo de fenilo es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^A. En varios ejemplos, un R₁ unido a la posición 3 o 4 del anillo de fenilo es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno (incluyendo NH y NR^X), oxígeno o azufre (incluyendo S, SO, y SO₂), en el que el heteroarilo está sustituido con uno de R^A, en el que R^A es -Z^AR₅; en el que cada Z^A es independientemente un enlace o una cadena alifática C₁₋₆ opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^A están opcional e independientemente sustituidas con -O-, -NHC(O)-, -C(O)NR^B-, -SO₂-, -NHSO₂-, -NHC(O)-, -SO-, -NR^BSO₂-, -SO₂NH-, -SO₂NR^B-, NH- o -C(O)O-. En una realización, una unidad de carbono de Z^A está sustituida con -O-, NHC(O)-, -C(O)NR^B-, -SO₂-, -NHSO₂-, -NHC(O)-, -SO-, -NR^BSO₂-, -SO₂NH-, -SO₂NR^B-, -NH- o -C(O)O-. En una realización, R₅ es independientemente un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, hidrógeno, o halo.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de fórmula Ib:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R₂, R₄ y el anillo A se definen en la fórmula L.

45 El R₁ unido en la posición para con respecto a la amida es un arilo o un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^A; en el que cada R^A es -Z^AR₅, cada Z^A es independientemente un enlace o una cadena alifática C₁₋₆ ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^A están opcional e independientemente sustituidas con -CO-, -CS-, -CONR^B-, -CONR^BNR^B-, -CO₂-, -OCO-, -NR^BCO₂-, -O-, -NR^BCONR^B-, -OCONR^B-, -NR^BNR^B-, -NR^BCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^B-, -SO₂NR^B-, -NR^BSO₂- o -NR^BSO₂NR^B-; cada R₅ es independientemente R^B, halo, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, o -OCF₃; cada R^B es hidrógeno, un alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un cicloalifático C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

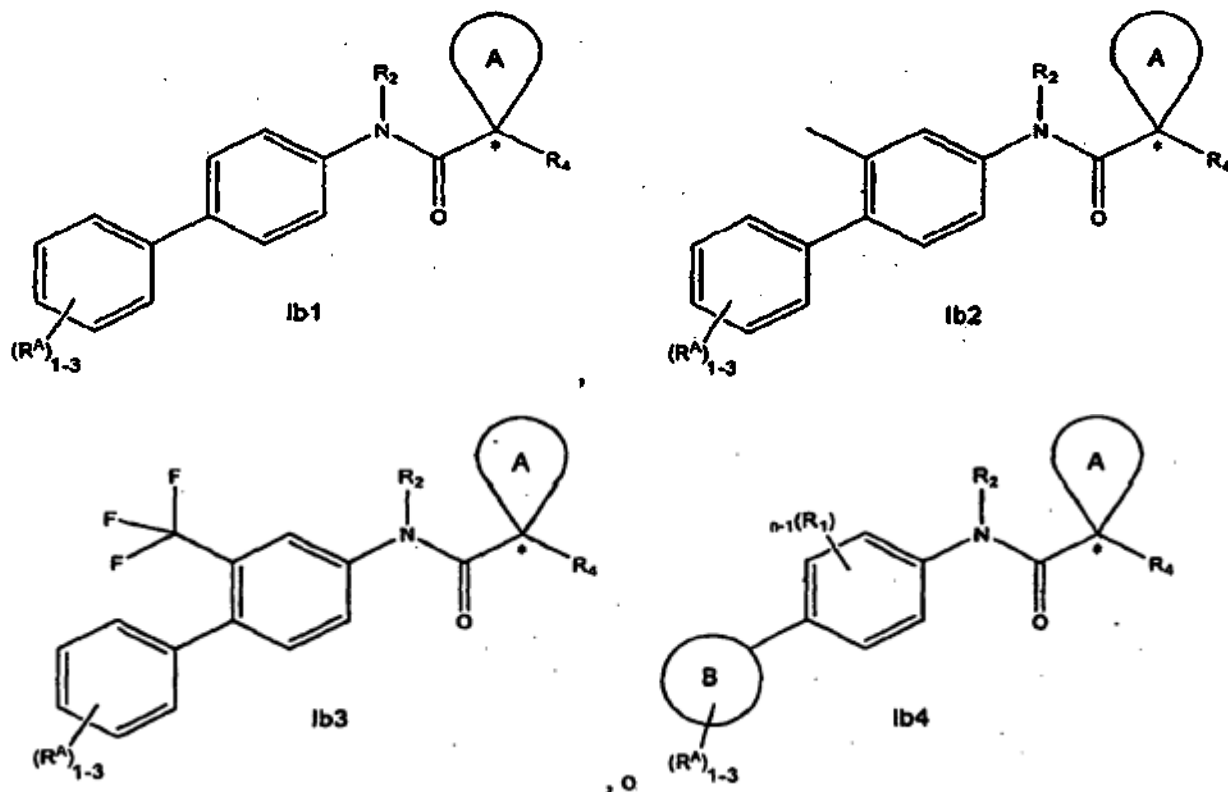
Cada uno de los otros R_1 es independientemente hidrógeno, halo, alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, o alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido.

En varias realizaciones, el R_1 unido en la posición para con respecto a la amida es un fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^A y los otros R_1 son cada uno hidrógeno. Por ejemplo, el R_1 unido en la posición para con respecto a la amida es fenilo opcionalmente sustituido con alifático, alcoxi, (amino)alifático, hidroxialifático, aminosulfonilo, aminocarbonilo, alcocarbonilo, (alifático)aminocarbonilo, COOH, (alifático)aminosulfonilo, o las combinaciones de los mismos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, el R_1 unido en la posición para con respecto a la amida es fenilo opcionalmente sustituido con halo. En varios ejemplos, el R_1 unido en la posición para con respecto a la amida es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, (amino)alquilo, hidroxialquilo, aminosulfonilo, (alquil)aminocarbonilo, (alquil)aminosulfonilo, o las combinaciones de los mismos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o el R_1 unido en la posición para con respecto a la amida es fenilo opcionalmente sustituido con halo.

En varias realizaciones, el R_1 unido en la posición para con respecto a la amida es un heteroarilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, el R_1 unido en la posición para con respecto a la amida es un monocíclico opcionalmente sustituido o un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. Por ejemplo, el R_1 unido en la posición para con respecto a la amida es un benzo[d]oxazolilo, tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indolilo, o imidazo[1,2-a]piridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En otros ejemplos, el R_1 unido en la posición para con respecto a la amida es un benzo[d]oxazolilo, tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, o imidazo[1,2-a]piridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de halo, hidroxilo, alifático, alcoxi, o las combinaciones de los mismos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En varias realizaciones, cada R_1 no unido en la posición para con respecto a la amida es hidrógeno. En algunos ejemplos, cada R_1 no unido en la posición para con respecto a la amida es metilo, etilo, propilo, isopropilo, o terc-butilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de halo, hidroxilo, ciano, o nitro. En otros ejemplos, cada R_1 no unido en la posición para con respecto a la amida es halo o metoxi, etoxi, o propoxi opcionalmente sustituido. En varias realizaciones, cada R_1 no unido en la posición para con respecto a la amida es hidrógeno, halo, $-CH_3$, $-OCH_3$, o $-CF_3$.

En varias realizaciones, los compuestos de fórmula Ib incluyen a los compuestos de fórmulas Ib1, Ib2, Ib3, o Ib4:



30 en las que R^A , R_1 , R_2 , R_4 , y el anillo A se definen anteriormente.

En la fórmula Ib4, el anillo B es heteroarilo monocíclico o bicíclico que está sustituido con 1, 2 o 3 R^A ; y "n-1" es igual a 0, 1 o 2.

En varias realizaciones, el R_1 unido en la posición para con respecto a la amida en la fórmula Ib es un arilo

opcionalmente sustituido. En varias realizaciones, el R₁ unido en la posición para con respecto a la amida es un fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^A. Por ejemplo, el R₁ unido en la posición para con respecto a la amida es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alifático, alcoxi, COOH, (amino)alifático, hidroxialifático, aminosulfonilo, (alifático)aminocarbonilo, (alifático)aminosulfonilo, (((alifático)sulfonil)amino)alifático, (heterocicloalifático)sulfonilo, heteroarilo, alifáticosulfanilo, o las combinaciones de los mismos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o R₁ está opcionalmente sustituido con 1-3 de halo.

5

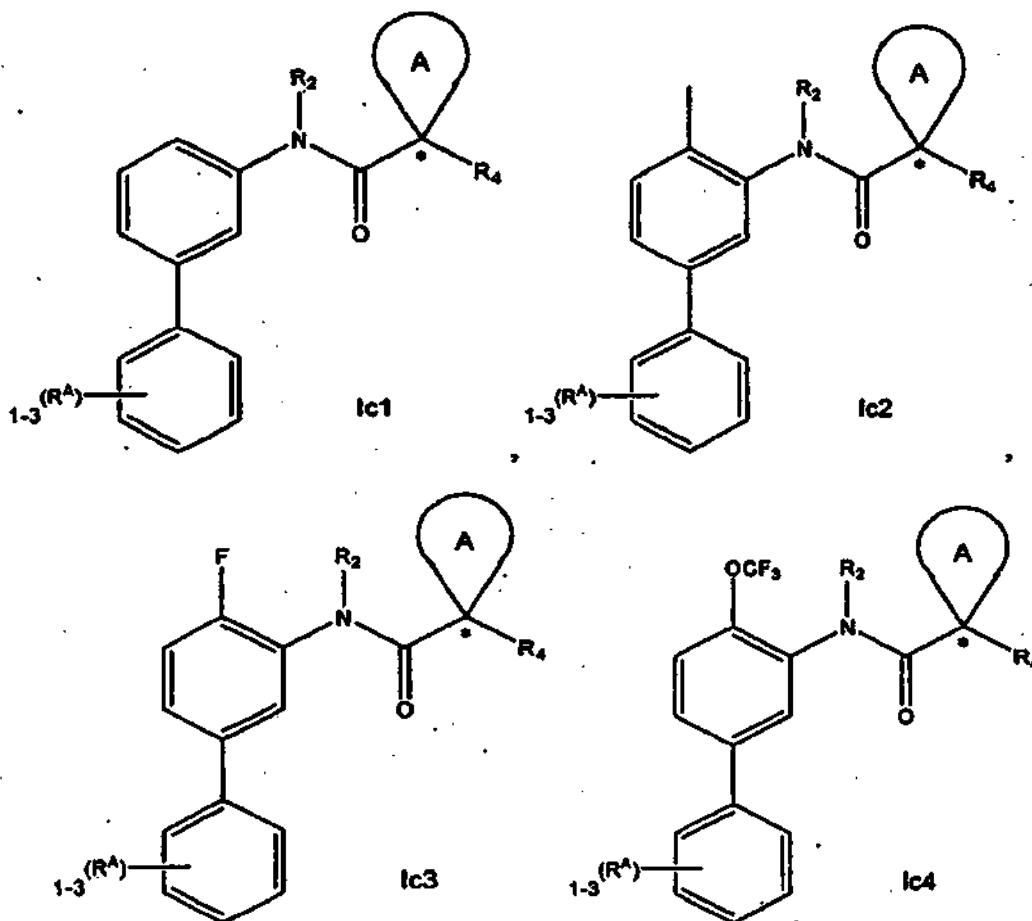
En varias realizaciones, el R₁ unido en la posición para con respecto a la amida en la fórmula Ib es un heteroarilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones R₁ es un monocíclico opcionalmente sustituido o un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R₁ es un piridinilo, tiazolilo, benzo[d]oxazolilo, u oxazolo[4,5-b]piridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de halo, alifático, alcoxi, o las combinaciones de los mismos.

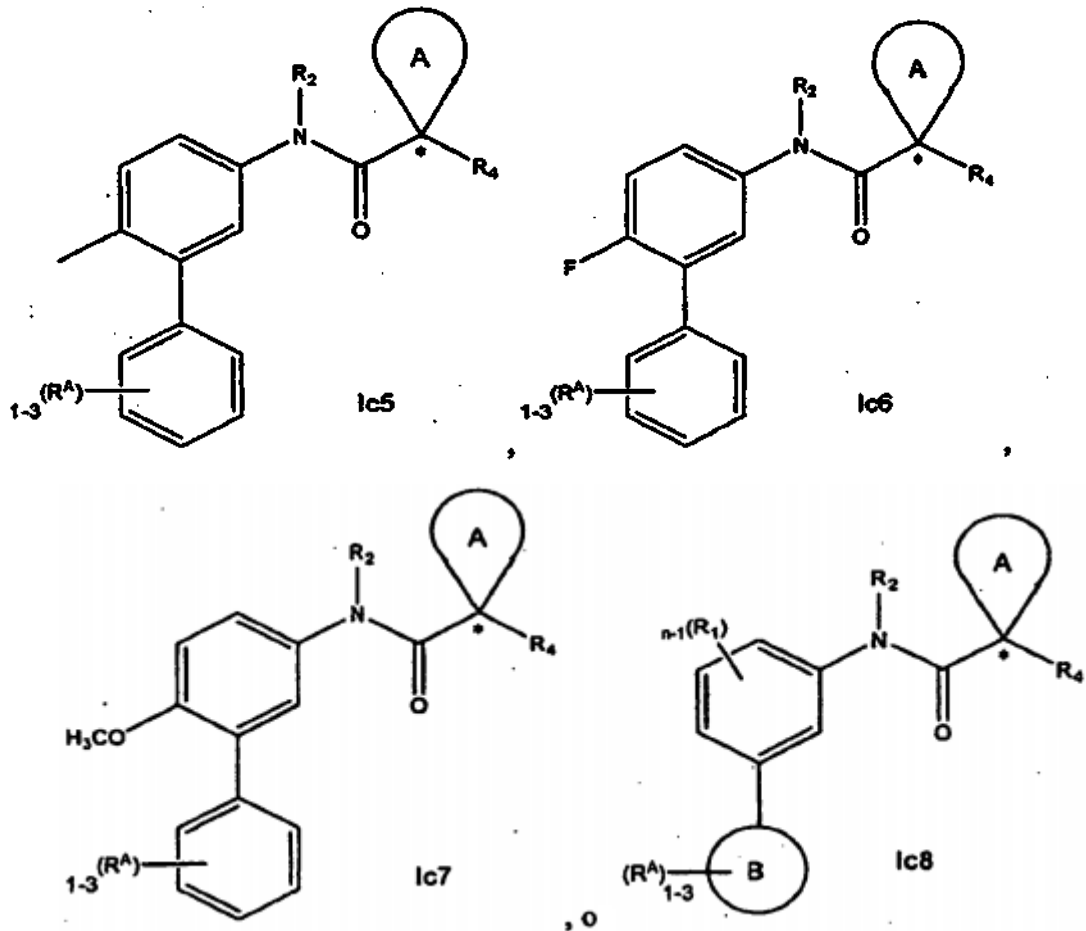
10

En varias realizaciones, un R₁ no unido en la posición para con respecto a la amida es halo, alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₄ alifático C₁₋₄, o alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido, tales como por ejemplo, un R₁ no unido en la posición para con respecto a la amida es halo, -CH₃, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, o -OCF₃.

15

En varias realizaciones, los compuestos de la presente invención incluyen los compuestos de fórmulas Ic1, Ic2, Ic3, Ic4, Ic5, Ic6, Ic7, o Ic8:

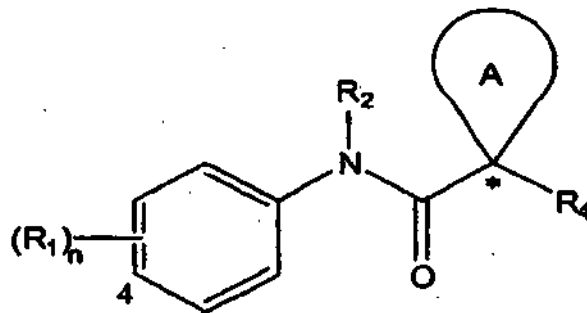




o las sales farmacéuticamente aceptables, en las que R^A , R_2 , R_1 , R_4 , y el anillo A se definen anteriormente.

5 En la fórmula Ic8, el anillo B es heteroarilo monocíclico o bicíclico que está sustituido con 1, 2 o 3 R^A ; y "n-1" es igual a 0, 1 o 2.

Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula Id:



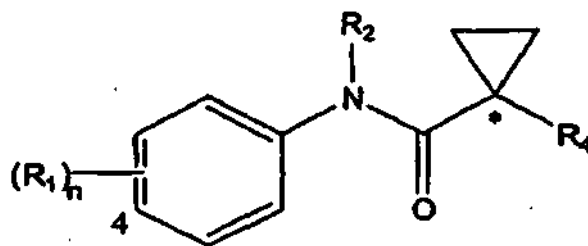
Id

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R_1 , R_2 , R_4 , y n se definen en la fórmula I.

El anillo A es un cicloalifático opcionalmente sustituido.

10 En varias realizaciones, el anillo A es un ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula Ie:



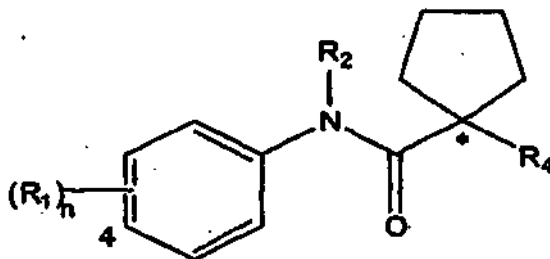
Ie

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R_1 , R_2 , y n se definen en la fórmula 1.

R_4 es un fenilo opcionalmente sustituido o un benzo[d][1,3]dioxolilo opcionalmente sustituido. En varias realizaciones, R_4 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de hidrógeno, halo, alifático opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, o las combinaciones de los mismos. En varias realizaciones, R_4 es fenilo que está sustituido en la posición 2, 3, 4, o las combinaciones del mismo con hidrógeno, halo, alifático opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, o las combinaciones de los mismos. Por ejemplo, R_4 es fenilo que está opcionalmente sustituido en la posición 3 con alcoxi opcionalmente sustituido. En otro ejemplo, R_4 es fenilo que está opcionalmente sustituido en la posición 4 con halo o con alcoxi sustituido. Un ejemplo más específico incluye un R_4 que es fenilo opcionalmente sustituido con cloro, flúor, $-OCH_3$, o $-OCF_3$. En otros ejemplos, R_4 es un fenilo que está sustituido en la posición 2 con un alcoxi opcionalmente sustituido. En ejemplos más específicos, R_4 es un fenilo opcionalmente sustituido en la posición 2 con $-OCH_3$. En otros ejemplos, R_4 es un fenilo sin sustituir.

En varias realizaciones, R_4 es benzo[d][1,3]dioxolilo opcionalmente sustituido. En varios ejemplos, R_4 es benzo[d][1,3]dioxolilo que está opcionalmente mono-, di-, o trisustituido con 1, 2 o 3 halo. En ejemplos más específicos, R_4 es benzo[d][1,3]dioxolilo que está opcionalmente disustituido con halo.

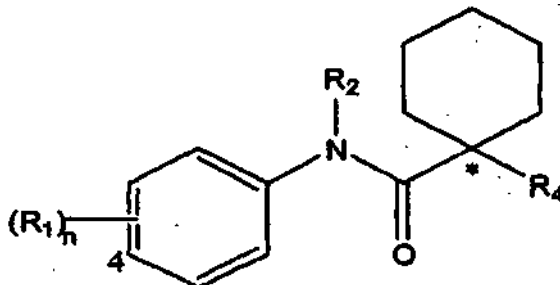
Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula If



If

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R_1 , R_2 , R_4 , y n se definen en la fórmula I.

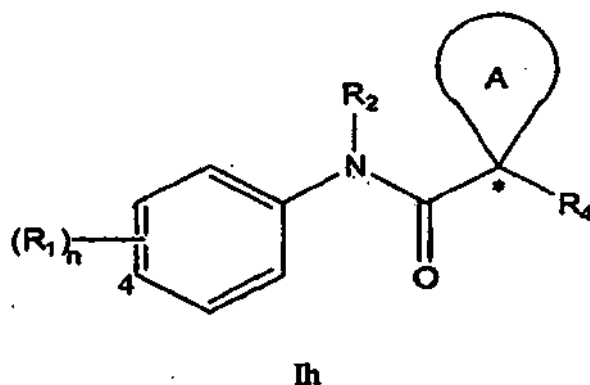
Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula Ig:



Ig

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R_1 , R_2 , R_4 , y n se definen en la fórmula I.

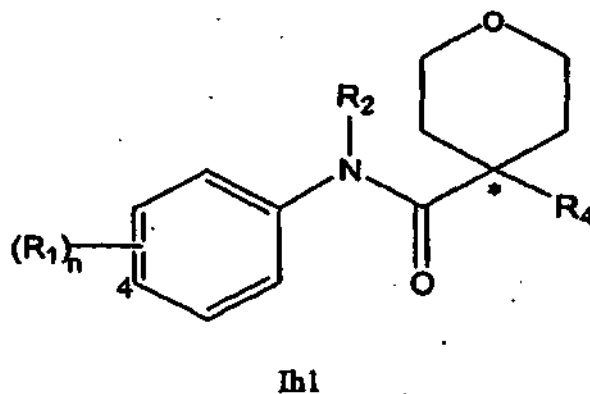
Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula Ih:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R_1 , R_2 , R_4 , y n se definen en la fórmula I.

El anillo A es un heterocicloalifático opcionalmente sustituido.

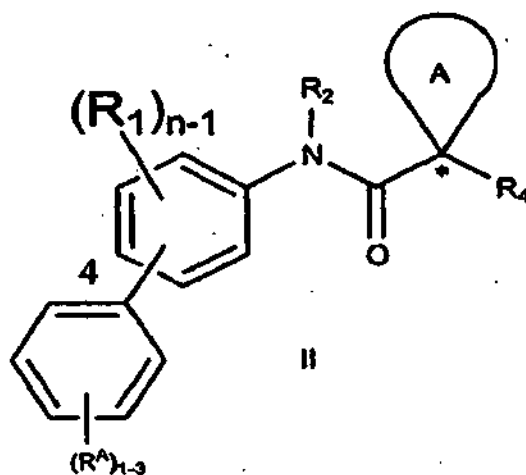
En varias realizaciones, los compuestos de fórmula I_h incluyen a los compuestos de fórmula I_{h1}:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R_1 , R_2 , R_4 , y n se definen en la fórmula I.

Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

10 R_1 , R_2 , anillo A, y R_4 se definen en la fórmula I;

n es 1, 2, 3 o 4; y

Cada R^A es independientemente $-Z^A R_5$, en el que cada Z^A es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^A están opcional e independientemente sustituidas con $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^B-$, $-CONR^B NR^B-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^B CO_2-$, $-O-$, $-NR^B CONR^B-$, $-OCONR^B-$, $-NR^B NR^A-$, $-NR^B CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^B-$, $-SO_2 NR^B-$, $-NR^B SO_2-$ o $-NR^B SO_2 NR^B-$. Cada

15

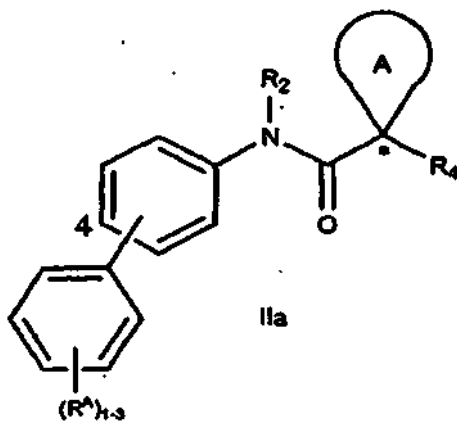
R₅ es independientemente R^B, halo, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, o -OCF₃. Cada R^B es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₈ opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

- 5 En algunas realizaciones, cada R₁ es un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalifático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o un heterocicloalifático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^A; en el que cada R^A es -Z^AR₅, en el que cada Z^A es independientemente un enlace o una cadena alifática C₁₋₆ ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^A están opcional e independientemente sustituida con -CO-, -CS-, -CONR^B-, -CONR^BNR^B-, -CO₂-, -OCO-, -NR^BCO₂-, -O-, -NR^BCONR^B-, -OCONR^B-, -NR^BNR^B-, -NR^BCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, NR^B-, -SO₂NR^B-, -NR^BSO₂-, o NR^BSO₂NR^B-; y
- 10 R₅ es independientemente R^B, halo, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, o -OCF₃; en el que cada R^B es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₈ opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 15 En algunas realizaciones, R₂ es alifático C₁₋₄, cicloalifático C₃₋₆, fenilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o R₂ es hidrógeno.

- En algunas realizaciones, el anillo A es un cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido o un heterocicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido en el que los átomos del anillo A adyacente a C* son átomos de carbono, y dicho anillo A está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de -Z^BR₇, en el que cada Z^B es independientemente un enlace, o una cadena alifática C₁₋₄ ramificada o lineal opcionalmente sustituido en el que hasta dos unidades de carbono de Z^B están opcional e independientemente sustituidas con -CO-, -CS-, -CONR^B-, -CONR^BNR^B-, -CO₂-, -OCO-, -NR^BCO₂-, -O-, -NR^BCONR^B-, -OCONR^B-, -NR^BNR^B-, NR^BCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, NR^B-, -SO₂NR^B-, -NR^BSO₂- o -NR^BSO₂NR^B-; Cada R₇ es independientemente R^B, halo, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, o -OCF₃.
- 20

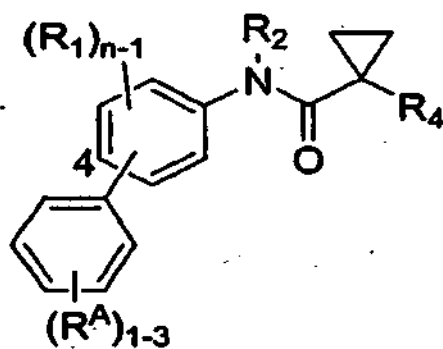
- En algunas realizaciones, cada R₄ es un arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de -Z^CR₈, en el que cada Z^C es independientemente un enlace o una cadena alifática C₁₋₆ ramificada o lineal opcionalmente sustituido en el que hasta dos unidades de carbono de Z^C están opcional e independientemente sustituidas con -CO-, -CS-, -CONR^C-, -CONR^CNR^C-, -CO₂-, -OCO-, -NR^CCO₂-, -O-, -NR^CCONR^C-, -OCONR^C-, -NR^CNR^C-, -NR^CCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^C-, -SO₂NR^C-, -NR^CSO₂- o -NR^CSO₂NR^C-; en el que cada R₈ es independientemente R^C, halo, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, o -OCF₃; en el que cada R^C es independientemente un grupo alifático C₁₋₈ opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 25
- 30

Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula **Ila**:



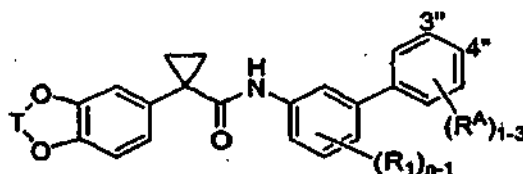
- o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R₂, el anillo A y R₄ se definen en la fórmula I, y R^A se define anteriormente.
- 35

Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula **Ilb**:

**IIb**

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R_1 , R_2 , R_4 , y n se definen en la fórmula I y R^A se define en la fórmula II.

Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula IIc:

**IIc**

5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

T es una cadena alifática C_{1-2} opcionalmente sustituida, en la que cada una de las unidades de carbono está opcional e independientemente sustituida con $-CO-$, $-CS-$, $-COCO-$, $-SO_2-$, $-B(OH)-$ o $-B(O(\text{alquilo } C_{1-6}))-$;

10 Cada uno de R_1 es independientemente un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalifático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, carboxi, amido, amino, halo, o hidrox;

15 Cada R^A es independientemente $-Z^A R_5$, en el que cada Z^A es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^A están opcional e independientemente sustituidas con $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^B-$, $-CONR^B NRE^B-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^B CO_2-$, $-O-$, $-NR^B CONR^B-$, $-OCONR^B-$, $-NR^B NR^B-$, $-NR^B CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, NR^B- , $-SO_2 NR^B-$, $-NR^B SO_2-$ o $-NR^B SO_2 NR^B-$;

Cada R_5 es independientemente R^B , halo, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, o $-OCF_3$;

20 o dos R^A , tomados en conjunto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 3-8 miembros con hasta 3 miembros del anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en O, NH, NR^B , y S, con la condición de que un R^A esté unido al carbono 3" o 4";

25 Cada R^B es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-8} opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

n es 2 o 3 con la condición de que cuando n sea 3, un primer R_1 esté unido en la posición orto con respecto al anillo de fenilo sustituido con R^A y que un segundo R_1 está unido en la posición para con respecto al anillo de fenilo sustituido con R^A .

30 En algunas realizaciones, T es un $-CH_2-$ opcionalmente sustituido. En algunas otras realizaciones, T es un $-CH_2CH_2-$ opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, T está opcionalmente sustituido con $-Z^F R_{10}$; en el que cada Z^F es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de

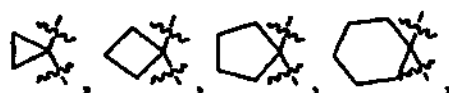
carbono de Z^F están opcional e independientemente sustituidas con $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^F-$, $-\text{CONR}^F\text{NR}^F-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^F\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^F\text{CONR}^F-$, $-\text{OCONR}^F-$, $-\text{NR}^F\text{NR}^F-$, $-\text{NR}^F\text{CO}-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^F-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^F-$, $-\text{NR}^F\text{SO}_2-$ o $-\text{NR}^F\text{SO}_2\text{NR}^F-$; R_{10} es independientemente R^F , halo, $-\text{OH}$, NH_2 , $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, o $-\text{OCF}_3$; cada R^F es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-8} opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido. En un ejemplo, Z^F es $-\text{O}-$.

5

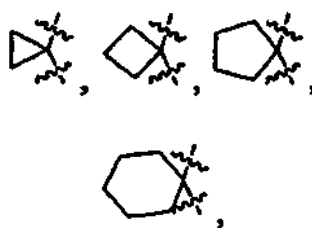
En algunas realizaciones, R_{10} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, un cicloalifático C_{3-7} opcionalmente sustituido, o un arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido. En una realización, R_{10} es metilo, etilo, *iso*-propilo, o *terc*-butilo.

10 En algunas realizaciones, hasta dos unidades de carbono de T están independiente y opcionalmente sustituidas con $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{B}(\text{OH})-$ o $-\text{B}(\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})-$.

En algunas realizaciones, T está seleccionado entre el grupo que consiste en $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$,

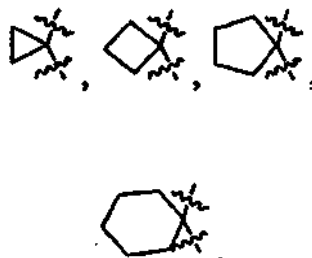


15 $-\text{C}(\text{Fenilo})_2-$, $-\text{B}(\text{OH})-$ y $-\text{CH}(\text{OEt})-$. En algunas realizaciones, T es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{C-H}_3)_2-$,



o $-\text{C}(\text{Fenilo})_2-$. En otras realizaciones, T es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{B}(\text{OH})-$ y $-\text{CH}(\text{OEt})-$. En varias realizaciones, T es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,

20



Más preferentemente, T es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. En varias realizaciones, T es $-\text{CH}_2-$. O, T es $-\text{CF}_2-$. O, T es $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. O, T es

25



30

En algunas realizaciones, cada R_1 es hidrógeno. En algunas realizaciones, cada uno de R_1 es independientemente $-\text{Z}^E\text{R}_9$, en el que cada Z^E es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^E están opcional e independientemente sustituidas con $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^E-$, $-\text{CONR}^E\text{NR}^E-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^E\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^E\text{CONR}^E-$, $-\text{OCONR}^E-$, $-\text{NR}^E\text{NR}^E-$, $-\text{NR}^E\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^E-$, $-\text{OSO}_2\text{NR}^E-$, $-\text{NR}^E\text{SO}_2-$ o $-\text{NR}^E\text{SO}_2\text{NR}^E-$. Cada R_9 es independientemente H, R^E , halo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, o $-\text{OCF}_3$. Cada R^E es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre grupo alifático C_{1-8} , cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, y heteroarilo.

35

En varias realizaciones, un primer R_1 está unido en la posición orto con respecto al anillo de fenilo sustituido con R^A es H, F, Cl, CF_3 , OCH_3 , $-\text{OCF}_3$, metilo, etilo, *iso*-propilo, o *terc*-butilo.

En varias realizaciones, un primer R_1 está unido en la posición orto con respecto al anillo de fenilo sustituido con R^A

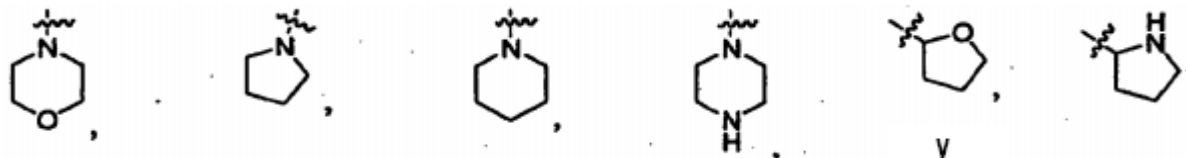
- es $-Z^E R_9$, en el que cada Z^E es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^E están opcional e independientemente sustituidas con $-CO-$, $-CONR^E-$, $-CO_2-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^E-$ o $-SO_2NR^E-$. Cada R_9 es hidrógeno, R^E , halo, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$, o $-OCF_3$. Cada R^E es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que incluye grupo alifático C_{1-8} , un cicloalifático, un heterocicloalifático, un arilo, y un heteroarilo. En una realización, Z^E es un enlace. En una realización, Z^E es una cadena alifática C_{1-6} lineal en la que una unidad de carbono de Z^E está opcionalmente sustituida con $-CO-$, $-CONR^E-$, $-CO_2-$, $-O-$ o $-NR^E-$. En una realización, Z^E es una cadena de alquilo C_{1-6} . En una realización, Z^E es $-CH_2-$. En una realización, Z^E es $-CO-$. En una realización, Z^E es $-CO_2-$. En una realización, Z^E es $-CONR^E-$. En una realización, Z^E es $-CO-$.
- 10 En algunas realizaciones, R_9 es H, $-NH_2$, hidroxilo, $-CN$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo de alifático C_{1-8} , cicloalifático C_{3-8} , heterocicloalifático de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5-10 miembros. En una realización, R_9 es H. En una realización, R_9 es hidroxilo. O, R_9 es $-NH_2$. O, R_9 es $-CN$. En algunas realizaciones, R_9 es un heterocicloalifático de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1, 2 o 3 miembros del anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno (incluyendo NH y NR^X), oxígeno, y azufre (incluyendo S, SO, y SO_2).
- 15 En una realización, R_9 es un heterocicloalifático de cinco miembros opcionalmente sustituido con un miembro del anillo de nitrógeno (incluyendo NH y NR^X). En una realización, R_9 es un pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de dicho pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituido incluyen pirrolidin-1-ilo y 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo. En una realización, R_9 es un heterocicloalifático de seis miembros opcionalmente sustituido con dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno (incluyendo NH y NR^X) y oxígeno.
- 20 En una realización, R_9 es morfolin-4-ilo. En algunas realizaciones, R_9 es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, R_9 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo independientemente seleccionados entre nitrógeno (incluyendo NH y NR^X), oxígeno, y azufre (incluyendo S, SO, y SO_2). En una realización, R_9 es 1H-tetrazol-5-ilo.
- En una realización, un primer R_1 está unido en la posición orto con respecto al anillo de fenilo sustituido con R^A es $Z^E R_9$; en el que Z^E es CH_2 y R_9 es 1H-tetrazol-5-ilo. En una realización, un R_1' es $Z^E R_9$; en el que Z^E es CH_2 y R_9 es morfolin-4-ilo. En una realización, un R_1' es $Z^E R_9$; en el que Z^E es CH_2 y R_9 es pirrolidin-1-ilo. En una realización, un R_1' es $Z^E R_9$; en el que Z^E es CH_2 y R_9 es 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo. En una realización, un R_1' es $Z^E R_9$; en el que Z^E es CO y R_9 es 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo.
- 25 En algunas realizaciones, un primer R_1 está unido en la posición orto con respecto al anillo de fenilo sustituido con R^A está seleccionado entre CH_2OH , $COOH$, CH_2OCH_3 , $COOCH_3$, CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , CH_2CN , $CONHCH_3$, CH_2CONH_2 , $CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, $CON(CH_3)_2$, $CH_2NHCH_2CH_2OH$, $CH_2NHCH_2CH_2COOH$, $CH_2OCH(CH_3)_2$, $CONHCH(CH_3)CH_2OH$, o $CONHCH(terc-butil)CH_2OH$.
- 30 En algunas realizaciones, un primer R_1 está unido en la posición orto con respecto al anillo de fenilo sustituido con R^A es un cicloalifático C_{3-10} opcionalmente sustituido o un heterocicloalifático de 4-10 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, R_1' es un heterocicloalquilo 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos que contiene un átomo de oxígeno. En una realización, R_1' es 3-metiloxetan-3-ilo.
- 35 En algunas realizaciones, un segundo R_1 está unido en la posición para con respecto al anillo de fenilo sustituido con R^A está seleccionado entre el grupo que consiste en H, halo, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, y $-O$ (alifático C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, un segundo R_1 está unido en la posición para con respecto al anillo de fenilo sustituido con R^A está seleccionado entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, F, Cl, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O$ (*iso*-propilo), $-O$ (*terc*-butilo), y $-OCF_3$. En una realización, un segundo R_1 está unido en la posición para con respecto al anillo de fenilo sustituido con R^A es H. En una realización, un segundo R_1 está unido en la posición para con respecto al anillo de fenilo sustituido con R^A es metilo. En una realización, un segundo R_1 está unido en la posición para con respecto al anillo de fenilo sustituido con R^A es F. En una realización, un segundo R_1 está unido en la posición para con respecto al anillo de fenilo sustituido con R^A es $-OCF_3$. En una realización, un segundo R_1 está unido en la posición para con respecto al anillo de fenilo sustituido con R^A es $-CH_3$.
- 40 En algunas realizaciones, un R^A está unido al carbono 3" o 4" y es $-Z^A R_5$, en el que cada Z^A es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^A están opcional e independientemente sustituidas con $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^B-$, $-CONR^B NR^B-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^B CO_2-$, $-O-$, $-NR^B CONR^B-$, $-OCONR^B-$, $NR^B NR^B-$, $-NR^B CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, NR^B- , $-SO_2 NR^B-$, $NR^B SO_2-$, o $-NR^B SO_2 NR^B$. En aún algunas realizaciones, Z^A es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que una unidad de carbono de Z^A está opcionalmente sustituida con $-CO-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-COO-$, $-OCO-$, $-CONR^B-$, $-NR^B CO-$, $-NR^B CO_2-$, $-O-$, $-NR^B SO_2-$ o $-SO_2 NR^B-$. En algunas realizaciones, una unidad de carbono de Z^A está opcionalmente sustituida con $-CO-$. O, con $-SO-$. O, con $-SO_2-$. O, con $-COO-$. O, con $-OCO-$. O, con $-CONR^B-$. O, con $-NR^B CO-$. O, con $-NR^B CO_2-$. O, con $-O-$. O, con $-NR^B SO_2-$. O, con $-SO_2 NR^B-$.
- 50 En algunas realizaciones, una unidad de carbono de Z^A está opcionalmente sustituida con $-CO-$. O, con $-SO-$. O, con $-SO_2-$. O, con $-COO-$. O, con $-OCO-$. O, con $-CONR^B-$. O, con $-NR^B CO-$. O, con $-NR^B CO_2-$. O, con $-O-$. O, con $-NR^B SO_2-$. O, con $-SO_2 NR^B-$.
- 55 En varias realizaciones, R_5 es hidrógeno, halo, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en alifático C_{1-6} , cicloalifático C_{3-8} , heterocicloalifático de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5-10 miembros. En varios ejemplos, R_5 es hidrógeno, F, Cl, $-OH$, $-CN$, $-CF_3$, o $-OCF_3$. En algunas realizaciones, R_5 es alifático C_{1-6} , cicloalifático C_{3-8} , heterocicloalifático de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , y
- 60

- heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en R^B , oxo, halo, -OH, -NR^BR^B, -OR^B, -COOR^B, y -CONR^BR^B. En varios ejemplos, R₅ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, F, Cl, metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -CH₂O(alquilo C₁₋₆), -CH₂CH₂O(alquilo C₁₋₆), y -C(O)(alquilo C₁₋₆).

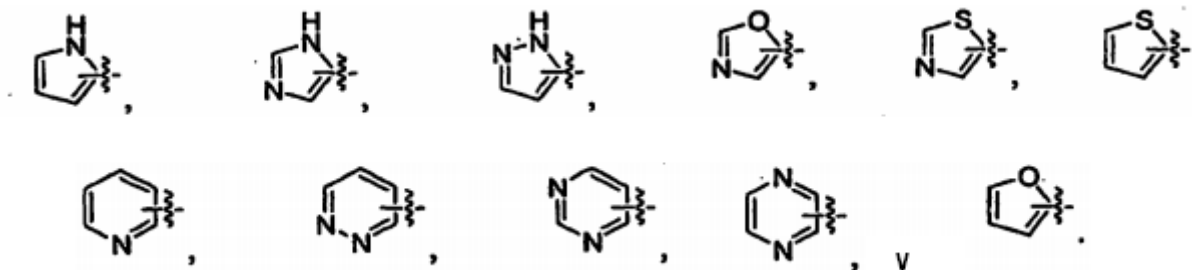
En una realización, R₅ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R₅ está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado o alqueno C₂₋₆ lineal o ramificado; en el que dicho alquilo o alqueno está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en R^B, oxo, halo, -OH, -NR^BR^B, -OR^B, -COOR^B, y -CONR^BR^B.

- 10 En otras realizaciones, R₅ es cicloalifático C₃₋₈ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en R^B, oxo, halo, -OH, -NR^BR^B, -OR^B, -COOR^B, y -CONR^BR^B. Los ejemplos de cicloalifático incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

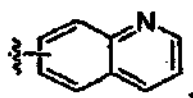
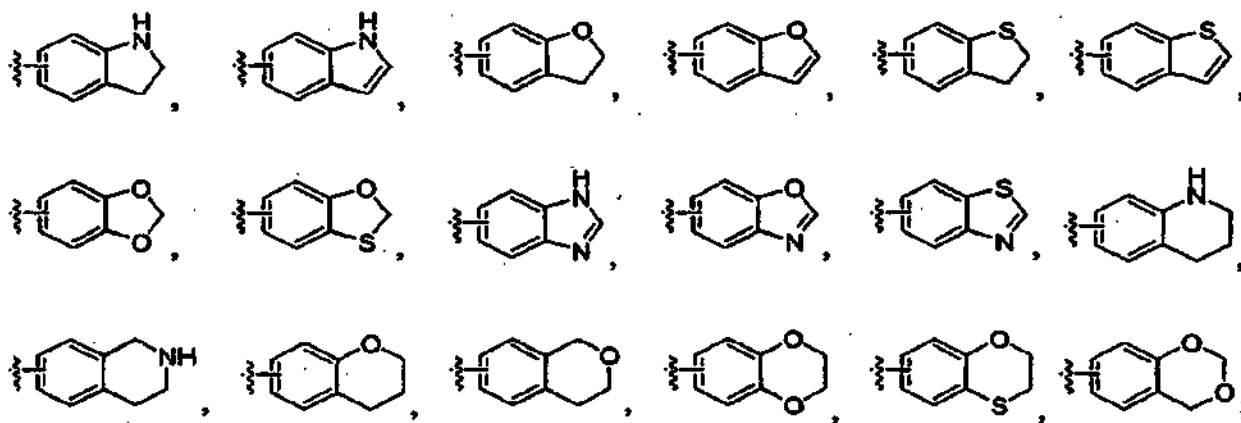
- 15 En aún otras realizaciones, R₅ es un heterocíclico de 3-8 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno (incluyendo NH y NR^x), oxígeno, y azufre (incluyendo S, SO, y SO₂); en el que dicho heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo R^B, oxo, halo, -OH, -NR^BR^B, -OR^B, -COOR^B, y -CONR^BR^B. Los ejemplos de heterocíclico de 3-8 miembros incluyen pero no se limitan a



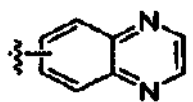
- 20 En aún algunas otras realizaciones, R₅ es un heteroarilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos átomos del anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno (incluyendo NH y NR^x), oxígeno, y azufre (incluyendo S, SO, y SO₂). Los ejemplos de heteroarilo de 5-8 miembros incluyen pero no se limitan a



- 25 En algunas realizaciones, dos R^A, tomados en conjunto con carbonos a los que están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con 0-2 átomos en el anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno (incluyendo NH y NR^x), oxígeno, y azufre (incluyendo S, SO, y SO₂). Ejemplos de dos R^A, tomados en conjunto con fenilo que contiene átomos de carbono a los que están unidos, incluyen pero no se limitan a
- 30

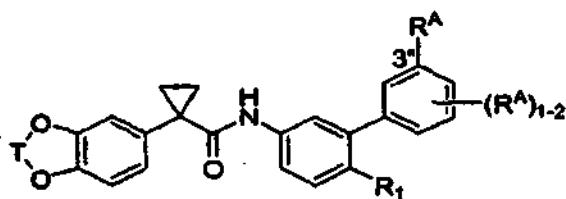


y

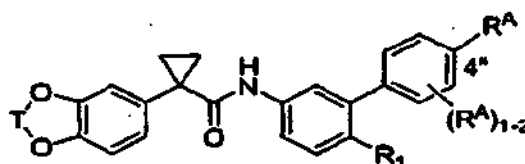


En algunas realizaciones, un R^A no unido a la parte superior del carbono 3" o 4" está seleccionado entre el grupo que consiste en H, R^B , halo, -OH, $-(CH_2)_r NR^B R^B$, $-(CH_2)_r OK^B$, $-SO_2-R^B$, $-NR^B-SO_2-R^B$, $-SO_2NR^B R^B$, $-C(O)R^B$, $-C(O)OR^B$, $-OC(O)OR^B$, $-NR^B C(O)OR^B$, y $-C(O)NR^B R^B$, en el que r es 0, 1 o 2; y cada R^B es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-8} opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, un R^A no unido a la parte superior del carbono 3" o 4" está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alifático C_{1-6} , halo, -CN, $-NH_2$, $-NH$ (alifático C_{1-6}), $-N$ (alifático C_{1-6})₂, $-CH_2-N$ (alifático C_{1-6})₂, $-CH_2-NH$ (alifático C_{1-6}), $-CH_2NH_2$, -OH, $-O$ (alifático C_{1-6}), $-CH_2OH$, $-CH_2-O$ (alifático C_{1-6}), $-SO_2$ (alifático C_{1-6}), $-N$ (alifático C_{1-6})- SO_2 (alifático C_{1-6}), $-NH-SO_2$ (alifático C_{1-6}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ (alifático C_{1-6}), $-SO_2N$ (alifático C_{1-6})₂, $-C(O)$ (alifático C_{1-6}), $-C(O)O$ (alifático C_{1-6}), $-C(O)OH$, $-OC(O)O$ (alifático C_{1-6}), $-NHC(O)$ (alifático C_{1-6}), $-NHC(O)O$ (alifático C_{1-6}), $-N$ (alifático C_{1-6}) $C(O)O$ (alifático C_{1-6}), $-C(O)NH_2$, y $-C(O)N$ (alifático C_{1-6})₂. En varios ejemplos, R^{A2} está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alifático C_{1-6} , halo, -CN, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, -OH, $-O$ (alifático C_{1-6}), $-CH_2OH$, $-SO_2$ (alifático C_{1-6}), $-NH-SO_2$ (alifático C_{1-6}), $-C(O)O$ (alifático C_{1-6}), $-C(O)OH$, $-NHC(O)$ (alifático C_{1-6}), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ (alifático C_{1-6}), y $-C(O)N$ (alifático C_{1-6})₂. Por ejemplo, un R^A no unido a la parte superior del carbono 3" o 4" está seleccionado entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, terc-butilo, F, Cl, CN, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, -OH, $-OCH_3$, $-O$ -etilo, $-O$ (iso-propilo), $-O$ (n-propilo), $-CH_2OH$, $-SO_2CH_3$, $NH-SO_2CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OH$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NH_2$, y $-C(O)N(CH_3)_2$. En una realización, todos los R^A no unidos a la parte superior del carbono 3" o 4" son hidrógeno. En otra realización, un R^A no unido a la parte superior del carbono 3" o 4" es metilo. O, un R^A no unido a la parte superior del carbono 3" o 4" es etilo. O, un R^A no unido a la parte superior del carbono 3" o 4" es F. O, un R^A no unido a la parte superior del carbono 3" o 4" es Cl. O, un R^A no unido a la parte superior del carbono 3" o 4" es $-OCH_3$.

25 En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IId** o de fórmula **IIf**:



IId



IIf

en las que T, cada R^A , y R_1 son como se han definido anteriormente.

En una realización, T es $-CH_2-$, $-CF_2-$, $-C(CH_3)_2-$, o



En una realización, T es $-\text{CH}_2-$. En una realización, T es $-\text{CF}_2-$. En una realización, T es $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. En una realización, T es



- 5 En una realización, R_1 está seleccionado entre el grupo que consiste en H, halo, CF_3 , o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , $-\text{O}$ (alifático C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-5} , heterocicloalquilo de 3-6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, carboxi, y aminocarbonilo. Dicho alifático C_{1-6} , $-\text{O}$ (alifático C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-5} , heterocicloalquilo de 3-6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, carboxi, o aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con halo, CN, hidroxilo, o un grupo seleccionado entre amino, alifático C_{1-6} ramificado o
- 10 lineal, alcoxi ramificado o lineal, aminocarbonilo, cicloalifático C_{3-8} , heterocicloalifático de 3-10 miembros que tiene 1, 2 o 3 miembros del anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno (incluyendo NH y NR^x), oxígeno, o azufre (incluyendo S, SO, y SO_2), arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está adicionalmente opcionalmente sustituido con halo o hidroxilo. Las realizaciones ejemplares incluyen H, metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, F, Cl, CF_3 , CHF_2 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}$ (*iso*-propilo), $-\text{O}$ (*terc*-butilo), $-\text{COOH}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{CONHCH}$ (*terc*-butil) CH_2OH , $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, pirrolid-1-il-metilo, 3-hidroxi-pirrolid-1-il-metilo, morfolin-4-il-metilo, 3-hidroxi-pirrolid-1-il-formilo, tetrazol-5-il-metilo, ciclopropilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, cianometilo, 2-hidroxi-etilaminometilo, isopropoximetilo, o 3-metiloxetan-3-ilo. En todavía otras realizaciones, R_1 es H. O, R_1 es metilo. O, R_1 es etilo. O, R_1 es CF_3 . O, R_1 es oxetanilo.
- 20 En algunas realizaciones, R^A unido al carbono del carbono 3" o 4" es H, halo, OH, CF_3 , OCF_3 , CN, SCH_3 , o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , amino, alcoxi, o heterocicloalifático de 3-8 miembros que tiene 1, 2 o 3 miembros del anillo cada uno elegido independientemente entre nitrógeno (incluyendo NH y NR^x); oxígeno, o azufre (incluyendo S, SO, y SO_2). En algunas realizaciones, R^A unido al carbono del carbono 3" o 4" es H, F, Cl, OH, CF_3 , OCF_3 , CN o SCH_3 . En algunas realizaciones, R^A unido al carbono del carbono 3" o 4" es alquilo C_{1-6} ,
- 25 amino, alcoxi, o heterocicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 1, 2 o 3 miembros del anillo cada uno elegido independientemente entre nitrógeno (incluyendo NH y NR^x), oxígeno, o azufre (incluyendo S, SO, y SO_2); en el que cada uno de dicho alquilo, amino, alcoxi, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre oxo, halo, hidroxilo, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, carbonilo, amino, y carboxi. En una realización, R^A unido al carbono del carbono 3" o 4" es H, F, Cl, OH, CF_3 , OCF_3 , CN, SCH_3 , metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, 2-metilpropilo, cianometilo, aminometilo, hidroximetilo, 1-hidroxi-etilo, metoximetilo, metilaminometilo, (2'-metilpropilamino)-metilo, 1-metil-1-cianoetilo, *n*-propilaminometilo, dimetilaminometilo, 2-(metilsulfonil)-etilo, CH_2COOH , $\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$, dietilamino, piperid-1-ilo, 3-metiloxetan-3-ilo, 2,5-dioxopirrolid-1-ilo, morfolin-4-ilo, 2-oxopirrolid-1-ilo, tetrazol-5-ilo, metoxi, etoxi, OCH_2COOH , amino, dimetilamino, NHCH_2COOH , o acetilo.
- 30 En una realización, R^A unido al carbono del carbono 3" o 4" es $Z^A R_5$, en el que Z^A está seleccionado entre CONH, $\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, NHCO , SO_2NH , $\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, NHSO_2 , CH_2NHSO_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2$, CH_2NHCO , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}$, COO , SO_2 , SO, o CO. En una realización, R^A unido al carbono del carbono 3" o 4" es $Z^A R_5$, en el que Z^A está seleccionado entre CONH, SO_2NH , $\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, CH_2NHSO_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2$, CH_2NHCO , COO , SO_2 , o CO.
- 35 En una realización, Z^A es COO y R_5 es H. En una realización, Z^A es COO y R_5 es un alifático C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En una realización, Z^A es COO y R_5 es un alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En una realización, Z^A es COO y R_5 es alquilo C_{1-6} . En una realización, Z^A es COO y R_5 es metilo.
- En una realización, Z^A es CONH y R_5 es H. En una realización, Z^A es CONH y R_5 es un alifático C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En una realización, Z^A es CONH y R_5 es alquilo C_{1-6} lineal o ramificado
- 45 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre $-\text{OH}$, halo, CN, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalifático C_{3-10} opcionalmente sustituido, heterocicloalifático de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, y aminocarbonilo opcionalmente sustituido. En una realización, Z^A es CONH y R_5 es 2-(dimetilamino)etilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-(ciclohexen-1-il)etilo, 3-(morfolin-4-il)propilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, 2-(1H-imidazol-4-il)etilo, tetrahydrofurano-2-il-metilo, 2-(pirid-2-il)etilo, (1-etil-pirrolidin-2-il)metilo, 1-hidroximetilpropilo, 1-hidroximetilbutilo, 1-hidroximetilpentilo, 1-hidroximetil-2-hidroxi-etilo, 1-hidroximetil-2-metilpropilo, 1-hidroximetil-3-metil-butilo, 2,2-dimetil-1-hidroximetil-propilo, 1,1-di(hidroximetil)etilo, 1,1-di(hidroximetil) propilo, 3-etoxipropilo, 2-acetoaminoetilo, 2-(2'-hidroxietoxi)etilo, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipro-pilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-cianoetilo, o aminoformilmetilo. En una realización, Z^A es CONH y R_5 es alquilo C_{1-6} lineal o ramificado. En una realización, Z^A es CONH y R_5 es metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, 3-metilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, o *terc*-butilo.
- 50
- 55

En una realización, Z^A es CONH y R₅ es un cicloalifático C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido. En una realización, Z^A es CONH y R₅ es un cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido. En una realización, Z^A es CONH y R₅ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

5 En alguna realización, Z^A es CONH y R₅ es un heterocicloalifático de 3-8 miembros opcionalmente sustituido. En varios ejemplos, Z^A es CONH y R₅ es un heterocicloalquilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1, 2 o 3 miembros del anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno (incluyendo NH y NR^X), oxígeno, o azufre (incluyendo S, SO, y SO₂). En varios ejemplos, Z^A es CONH y R₅ es heterocicloalquilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 un grupos seleccionados independientemente entre oxo, halo, hidroxilo, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, carbonilo, amino, y carboxi. En una realización, Z^A es CONH y R₅ es 3-oxo-isoxazolidin-4-ilo.

10 En algunas realizaciones, Z^A es CON(alifático C₁₋₆) y R₅ es un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un cicloalifático C₃₋₈ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Z^A es CON(alquilo C₁₋₆ ramificado o lineal) y R₅ es alquilo C₁₋₆ o cicloalifático C₃₋₈ ramificado o lineal, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre CN, OH, y un grupo opcionalmente sustituido elegido entre amino, alifático C₁₋₆ ramificado o lineal, cicloalifático C₃₋₈, heterocicloalifático de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-10 miembros. En una realización, Z^A es CON(CH₃) y R₅ es metilo, etilo, n-propilo, butilo, 2-pirid-2-iletilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 1,3-dioxolan-2-ilmetilo, 2-cianoetilo, cianometilo, o 2-hidroxietilo. En una realización, Z^A es CON(CH₂CH₃) y R₅ es etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, terc-butilo, ciclohexilo, 2-dimetilaminoetilo, o 2-hidroxietilo. En una realización, Z^A es CON(CH₂CH₂CH₃) y R₅ es ciclopropilmetilo o 2-hidroxietilo. En una realización, Z^A es CON(iso-propilo) y R₅ es isopropilo.

15 En algunas realizaciones, Z^A es CH₂NHCO y R₅ es un alifático C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un cicloalifático C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un alcoxi opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Z^A es CH₂NHCO y R₅ es alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₈, o alcoxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, oxo, hidroxilo, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₈, heterocicloalifático de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, alcoxi, amino, carboxilo, y carbonilo. En una realización, Z^A es CH₂NHCO y R₅ es metilo, etilo, 1-etilpropilo, 2-metilpropilo, 1-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, terc-butilo, ciclopentilo, dimetilaminometilo, metoximetilo, (2'-metoxietoxi)metilo, (2'-metoxi)etoxi, metoxi, etoxi, isopropoxi, o terc-butoxi. En una realización, Z^A es CH₂NHCO y R₅ es un heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización, Z^A es CH₂NHCO y R₅ es pirazinilo.

20 En algunas realizaciones, Z^A es CH₂N(CH₃)CO y R₅ es un alifático C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, cicloalifático C₃₋₈, o un heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Z^A es CH₂N(CH₃)CO y R₅ es alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, oxo, hidroxilo, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₈, heterocicloalifático de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, alcoxi, amino, carboxilo, y carbonilo. En una realización, Z^A es CH₂N(CH₃)CO y R₅ es metoximetilo, (2'-metoxietoxi)metilo, dimetilaminometilo, o pirazinilo. En algunas realizaciones, Z^A es CH₂N(CH₃)CO y R₅ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈ ramificado o lineal. En una realización, Z^A es CH₂N(CH₃)CO y R₅ es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo, terc-butilo, 1-etilpropilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo; o ciclopentilo.

25 En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es H. En algunas realizaciones, Z^A es SO₂NH y R₅ es un alifático C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Z^A es SO₂NH y R₅ es alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con halo, oxo, hidroxilo, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₈, heterocicloalifático de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, alcoxi, amino, amido, carboxilo, o carbonilo. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es metilo. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es etilo. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es n-propilo. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es *iso*-propilo. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es *terc*-butilo. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es 3,3-dimetilbutilo. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es CH₂CH₂OH. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es CH₂CH₂OCH₃. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es CH(CH₃)CH₂OH. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es CH₂CH(CH₃)OH. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es CH(CH₂OH)₂. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es CH₂CH(OH)CH₂OH. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es CH(CH₂OH)CH₂OH. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es C(CH₃)₂CH₂OH. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es CH(CH₂CH₃)CH₂OH. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es CH₂CH₂OCH₂CH₂OH. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es C(CH₃)(CH₂OH)₂. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es CH(CH₃)C(O)OH. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es CH(CH₂OH)C(O)OH. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es CH₂C(O)OH. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es CH₂CH₂C(O)OH. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es CH₂CH(OFOCH₂C(O)OH). En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es CH₂CH₂N(CH₃)₂. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es CH₂CH₂NHC(O)CH₃. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es CH(CH(CH₃)₂)CH₂OH. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es CH(CH₂CH₂CH₃)CH₂OH. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es tetrahidrofurano-2-ilmetilo. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es furilmetilo. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es (5-metilfural)-metilo. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es 2-pirrolidiniletilo. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es 2-(1-metilpirrolidinil)-etilo. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es 2-(morfolin-4-il)-etilo. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es 3-(morfolin-4-il)-propilo. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es C(CH₂CH₃)(CH₂OH)₂. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es 2-(1H-imidazol-4-il)etilo. En una realización, Z^A es

SO₂NH y R₅ es 3-(1H-imidazol-1-il)-propilo. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es 2-(piridin-2-il)-etilo.

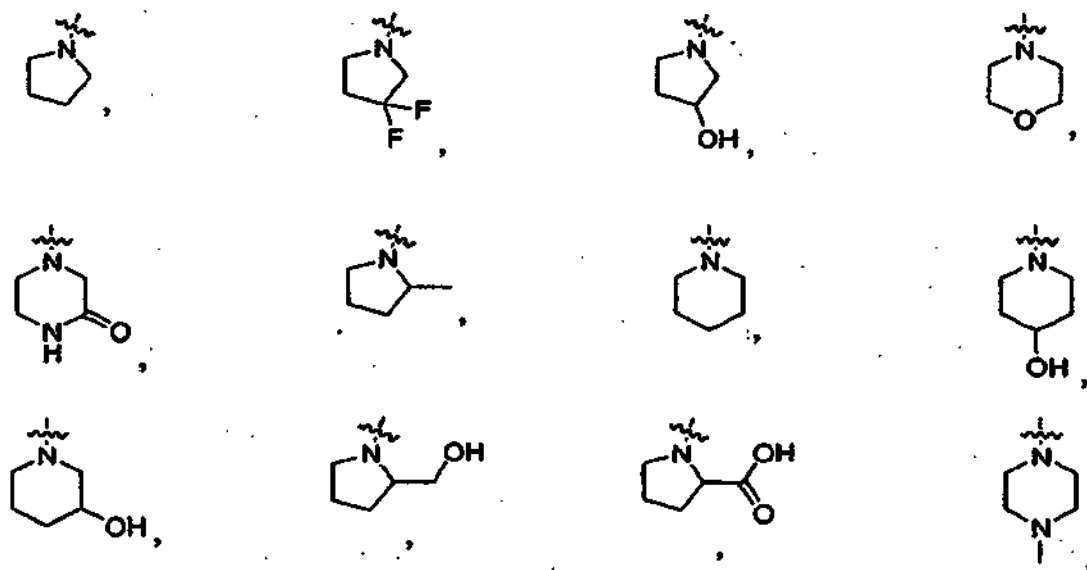
En alguna realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es un cicloalifático C₃₋₈ opcionalmente sustituido. En varios ejemplos, Z^A es SO₂NH y R₅ es un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido. En varios ejemplos, Z^A es SO₂NH y R₅ es cicloalquilo C₃₋₈. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es ciclobutilo. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es ciclopentilo. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es ciclohexilo.

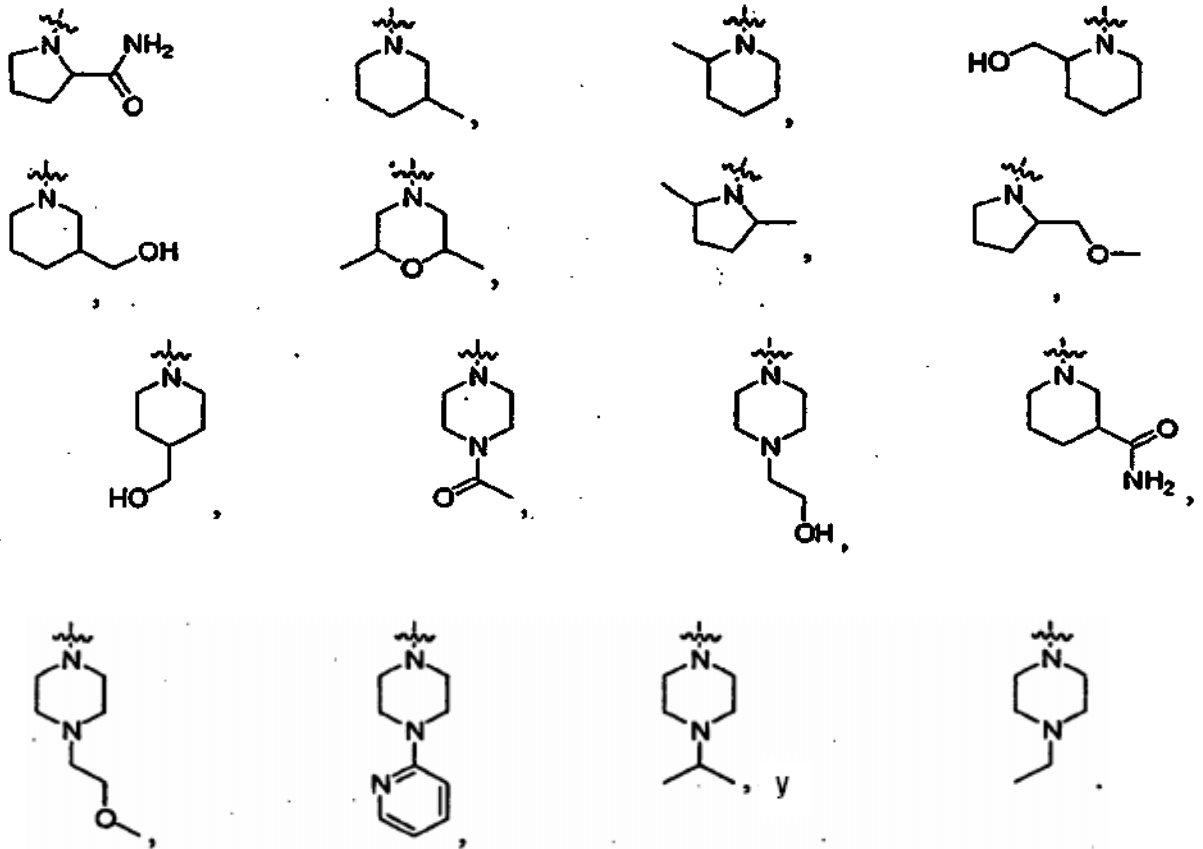
En alguna realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es un heterocicloalifático de 3-8 miembros opcionalmente sustituido. En varios ejemplos, Z^A es SO₂NH y R₅ es un heterocicloalquilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1, 2 o 3 miembros del anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno (incluyendo NH y NR^x), oxígeno, o azufre (incluyendo S, SO, y SO₂). En varios ejemplos, Z^A es SO₂NH y R₅ es heterocicloalquilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre oxo, halo, hidroxilo, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, arilo, heteroarilo, carbonilo, amino, y carboxi. En una realización, Z^A es SO₂NH y R₅ es 3-oxo-isoxazolidin-4-ilo.

En algunas realizaciones, Z^A es SO₂N(alquilo C₁₋₆) y R₅ es un alifático C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido o un cicloalifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Z^A es SO₂N(alquilo C₁₋₆) y R₅ es un alifático C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Z^A es SO₂N(alquilo C₁₋₆) y R₅ es un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido o un alqueno C₂₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En una realización, Z^A es SO₂N(CH₃) y R₅ es metilo. En una realización, Z^A es SO₂N(CH₃) y R₅ es n-propilo. En una realización, Z^A es SO₂N(CH₃) y R₅ es n-butilo. En una realización, Z^A es SO₂N(CH₃) y R₅ es ciclohexilo. En una realización, Z^A es SO₂N(CH₃) y R₅ es alilo. En una realización Z^A es SO₂N(CH₃) y R₅ es CH₂CH₂OH. En una realización, Z^A es SO₂N(CH₃) y R₅ es CH₂CH(OH)CH₂OH. En una realización Z^A es SO₂N(etilo) y R₅ es etilo. En una realización Z^A es SO₂N(CH₂CH₃) y R₅ es CH₂CH₃OH. En una realización, Z^A es SO₂N(CH₂CH₂CH₃) y R₅ es ciclopropilmetilo. En una realización, Z^A es O₂N(*n*-propilo) y R₅ es *n*-propilo. En una realización, Z^A es SO₂N (*iso*-propilo) y R₅ es *iso*-propilo.

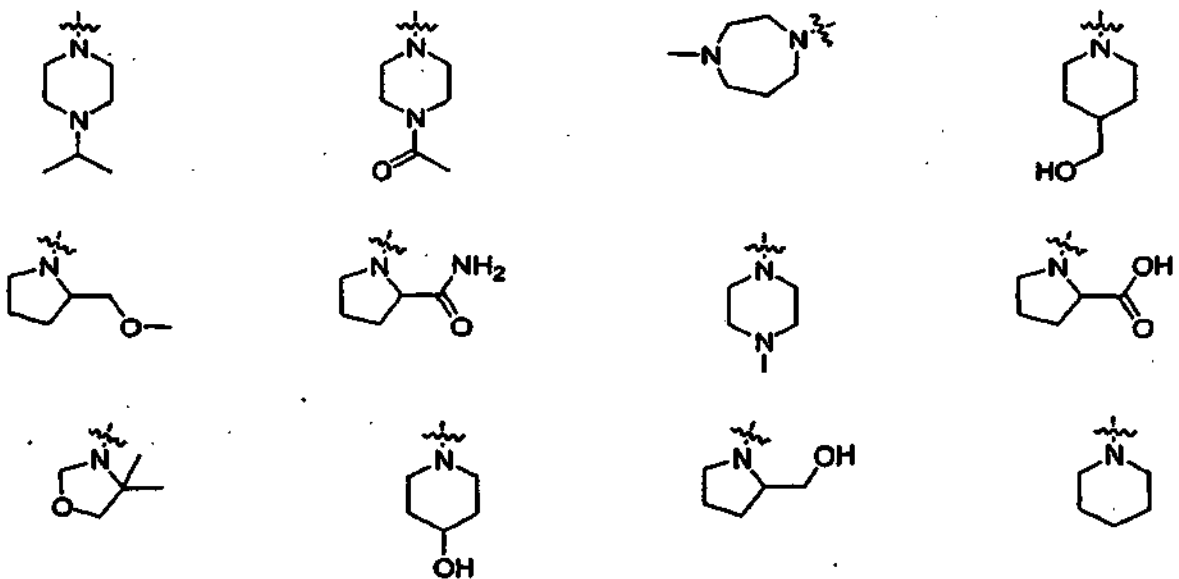
En algunas realizaciones, Z^A es CH₂NHSO₂ y R₅ es un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Z^A es CH₂NHSO₂ y R₅ es un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En una realización, Z^A es CH₂NHSO₂ y R₅ es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, o n-butilo. En algunas realizaciones, Z^A es CH₂N(alifático C₁₋₆)SO₂ y R₅ es un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En alguna realización, Z^A es CH₂N(alifático C₁₋₆)SO₂ y R₅ es un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En una realización, Z^A es CH₂N(CH₃)SO₂ y R₅ es metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, o n-butilo.

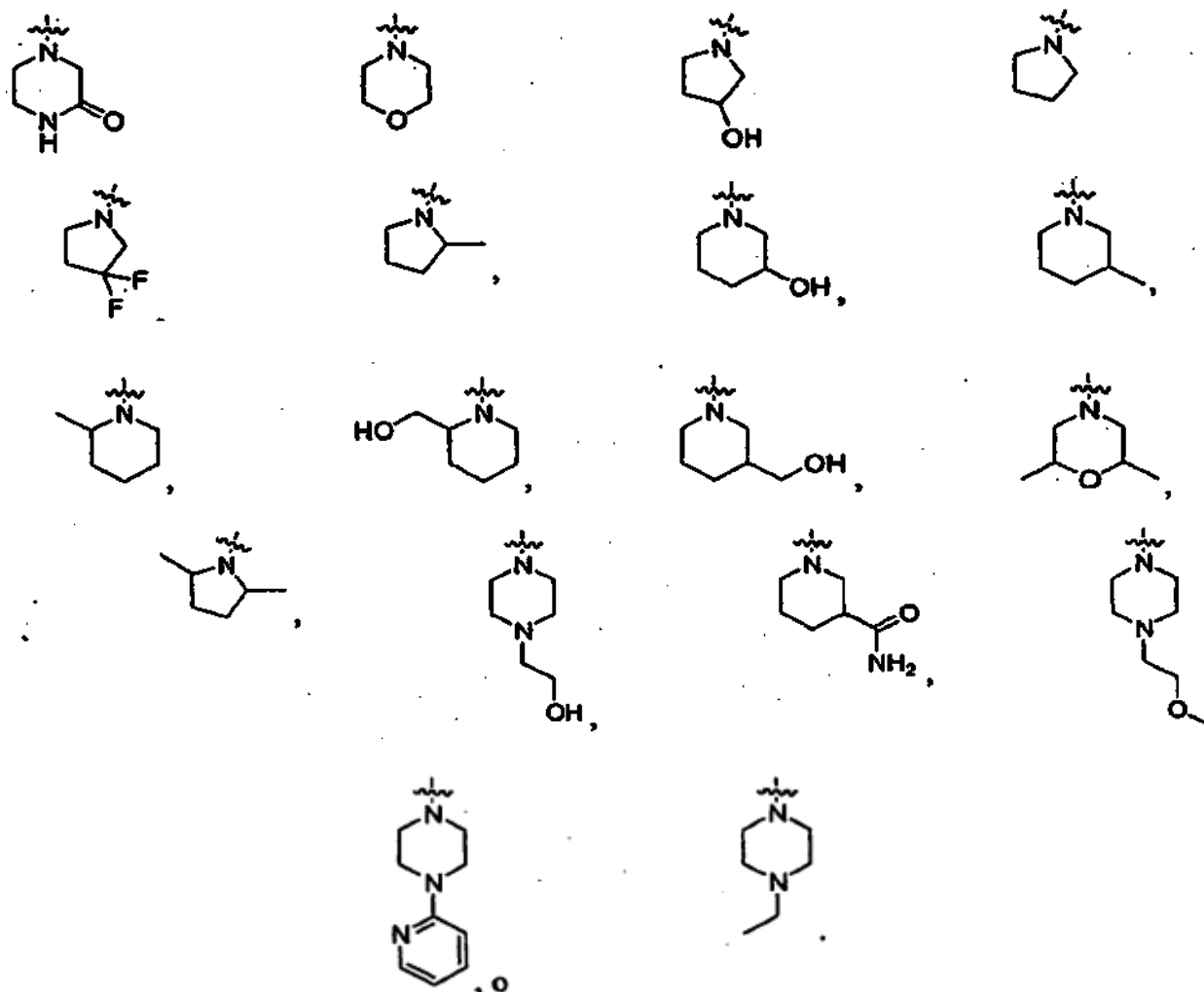
En una realización, Z^A es SO y R₅ es metilo. En una realización, Z^A es SO₂ y R₅ es OH. En algunas realizaciones, Z^A es SO₂ y R₅ es un alifático C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido o un heterocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1, 2 o 3 miembros del anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno (incluyendo NH y NR^x), oxígeno, o azufre (incluyendo S, SO, y SO₂). En algunas realizaciones, Z^A es SO₂ y R₅ es alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado o heterocicloalifático de 3-8 miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de oxo, halo, hidroxilo, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, arilo, heteroarilo, carbonilo, amino, y carboxi. En una realización, Z^A es SO₂ y R₅ es metilo, etilo, o iso-propilo. En algunas realizaciones, Z^A es SO₂ y los ejemplos de R₅ incluyen pero no se limitan a:





- 5 En una realización, Z^A es CO y R_5 es un amino opcionalmente sustituido, un alifático C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o un heterocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1, 2 o 3 miembros del anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno (incluyendo NH y NR^x), oxígeno, o azufre (incluyendo S, SO, y SO_2). En una realización, Z^A es CO y R_5 es di-(2-metoxietil)amino o di-(2-hidroxietil)amino. En alguna realización, Z^A es CO y R_5 es alquilo C_{1-6} lineal o ramificado o heterocicloalifático de 3-8 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de oxo, halo, hidroxilo, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , arilo, heteroarilo, carbonilo, amino, y carboxi. En una realización, Z^A es CO y R_5 es
- 10





- 5 En algunas realizaciones, Z^A es NHCO y R_5 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, y heterocicloalifático. En una realización, Z^A es NHCO y R_5 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, heterocicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 1, 2 o 3 miembros del anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno (incluyendo NH a NR^X), oxígeno, o azufre (incluyendo S, SO, y SO_2); en el que dicho alquilo, alcoxi, amino o heterocicloalquilo cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre oxo, halo, hidroxilo, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , heterocicloalifático de 3-8 miembros, alcoxi, carbonilo, amino, y carboxi. En una realización, Z^A es NHCO y R_5 es metilo, metoximetilo, hidroximetilo, (morfolin-4-il)-metilo, CH_2COOH , etoxi, dimetilamino, o morfolin-4-ilo.

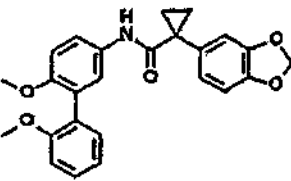
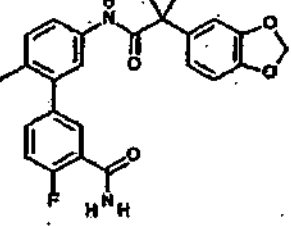
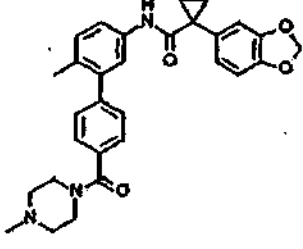
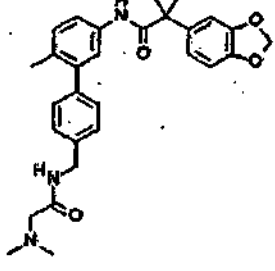
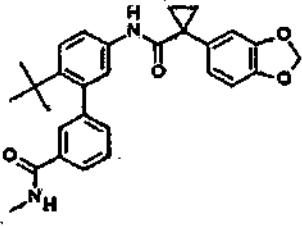
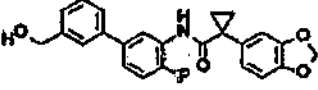
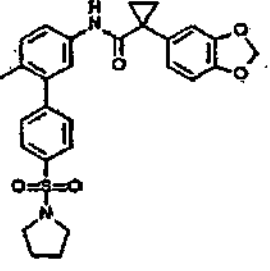
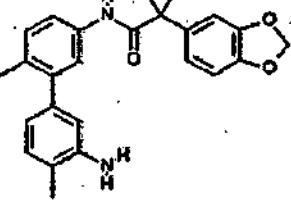
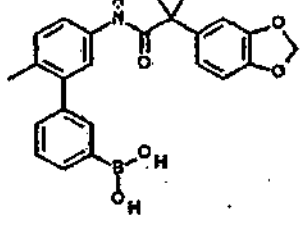
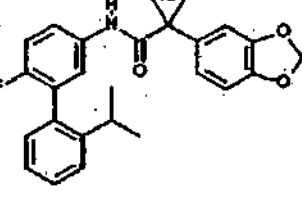
- En algunas realizaciones, un R^A no unido al carbono del carbono 3" o 4" está seleccionado entre el grupo que consiste en H, R^B , halo, $-OH$, $-(CH_2)_r-NR^B R^B$, $-(CH_2)_r-OR^B$, $-SO_2-R^B$, $NR^B-SO_2-R^B$, $-SO_2NR^B R^B$, $-C(O)R^B$, $-C(O)OR^B$, $-OC(O)R^B$, $-NR^B C(O)OR^B$, y $-C(O)NR^B R^B$; en el que r es 0, 1 o 2; y cada R^B es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-8} opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterociclo alifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, un R^A no unido al carbono del carbono 3" o 4" está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alifático C_{1-6} , cicloalifático C_{3-8} , heterocicloalifático de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-8 miembros, halo, $-CN$, $-NH_2$, $-NH$ (alifático C_{1-6}), $-N$ (alifático C_{1-6}), $-CH_2-N$ (alifático C_{1-6}) $_2$, $-CH_2$ (heteroarilo), $-CH_2-NH$ (alifático C_{1-6}), $-CH_2NH_2$, $-OH$, $-O$ (alifático C_{1-6}), $-CH_2OH$, $-CH_2$ (alifático C_{1-6}), $-SO_2$ (alifático C_{1-6}), $-N$ (alifático C_{1-6})- SO_2 (alifático C_{1-6}), $-NH-SO_2$ (alifático C_{1-6}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2N$ (alifático C_{1-6}), $-SO_2N$ (alifático C_{1-6}), $-C(O)$ (alifático C_{1-6}), $-C(O)O$ (alifático C_{1-6}), $-C(O)OH$, $-OC(O)O$ (alifático C_{1-6}), $-NHC(O)$ (alifático C_{1-6}), $-NHC(O)O$ (alifático C_{1-6}), $-N$ (alifático C_{1-6}) $C(O)O$ (alifático C_{1-6}), $-C(O)NH_2$, y $-C(O)N$ (alifático C_{1-6}) $_2$. En varios ejemplos, R^{A2} está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alifático C_{1-6} , heteroarilo de 5-8 miembros, halo, $-CN$, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-OH$, $-O$ (alifático C_{1-6}), $-CH_2OH$, $-CH_2$ (heteroarilo de 5-8 miembros), $-SO_2$ (alifático C_{1-6}), $-NH-SO_2$ (alifático C_{1-6}), $-C(O)O$ (alifático C_{1-6}), $-C(O)OH$, $-NHC(O)$ (alifático C_{1-6}), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ (alifático C_{1-6}) y $-C(O)N$ (alifático C_{1-6}) $_2$. Por ejemplo, un R^A no unido al carbono del carbono 3" o 4" está seleccionado entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, terc-butilo, tetrazol-5-ilo, F, Cl, CN, NH_2 , $-CH_2NH_2$, $-CH_2CN$, $-CH_2COO$, $-CH_2CH_2COOH$, 1,3-dioxo-isoindolin-2-ilmetilo, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, etoxi, iso-propoxi, n-propoxi, $-CH_2O$, $-CH_2CH_2OH$, $-SO_2CH_3$, $-NH-SO_2CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OH$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NH_2$, y $-C(O)(CH_3)_2$. En una realización, un R^A no unido al

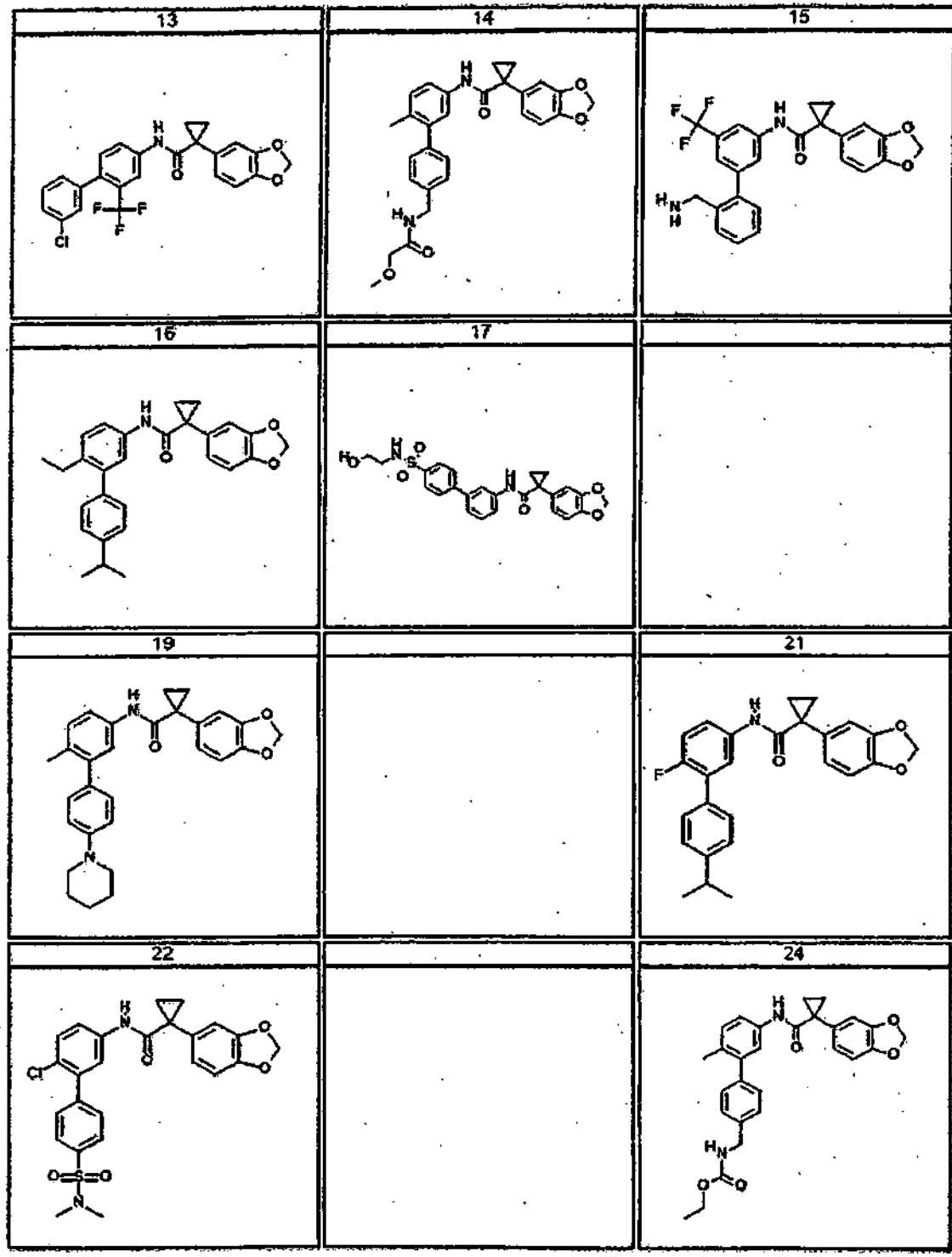
carbono del carbono 3" o 4" es hidrógeno. En otra realización un R^A no unido al carbono del carbono 3" o 4" es metilo, etilo, F, Cl, o -OCH₃.

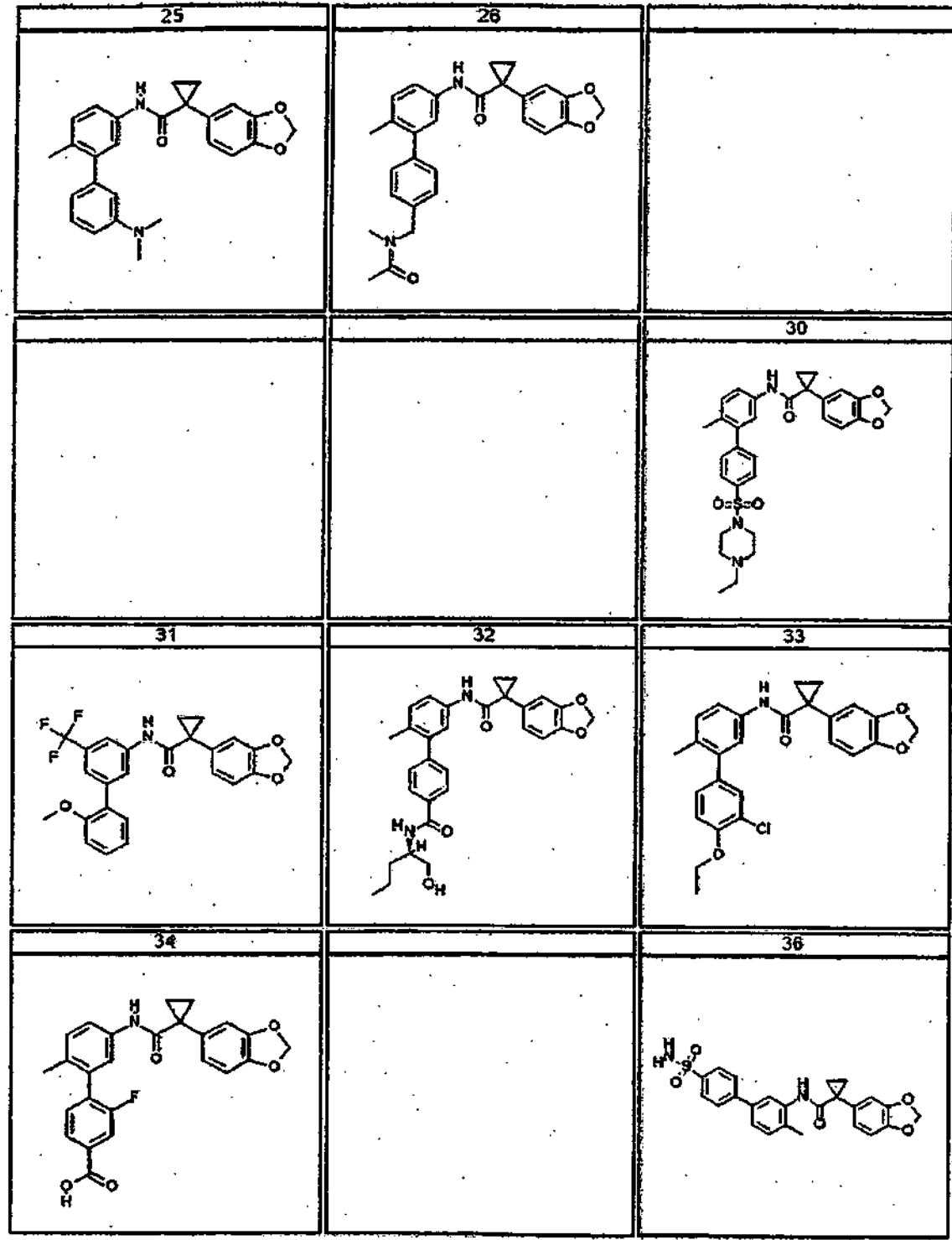
En algunas realizaciones, un R^A no unido al carbono del carbono 3" o 4" es H, hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁, cicloalquilo C₃₋₆, o NH₂. En varios ejemplos, R^{A2} es H, halo, alquilo C₁₋₄, o alcoxi C₁₋₄. Los ejemplos de un R^A no unido al carbono del carbono 3" o 4" incluyen H, F, Cl, metilo, etilo, y metoxi.

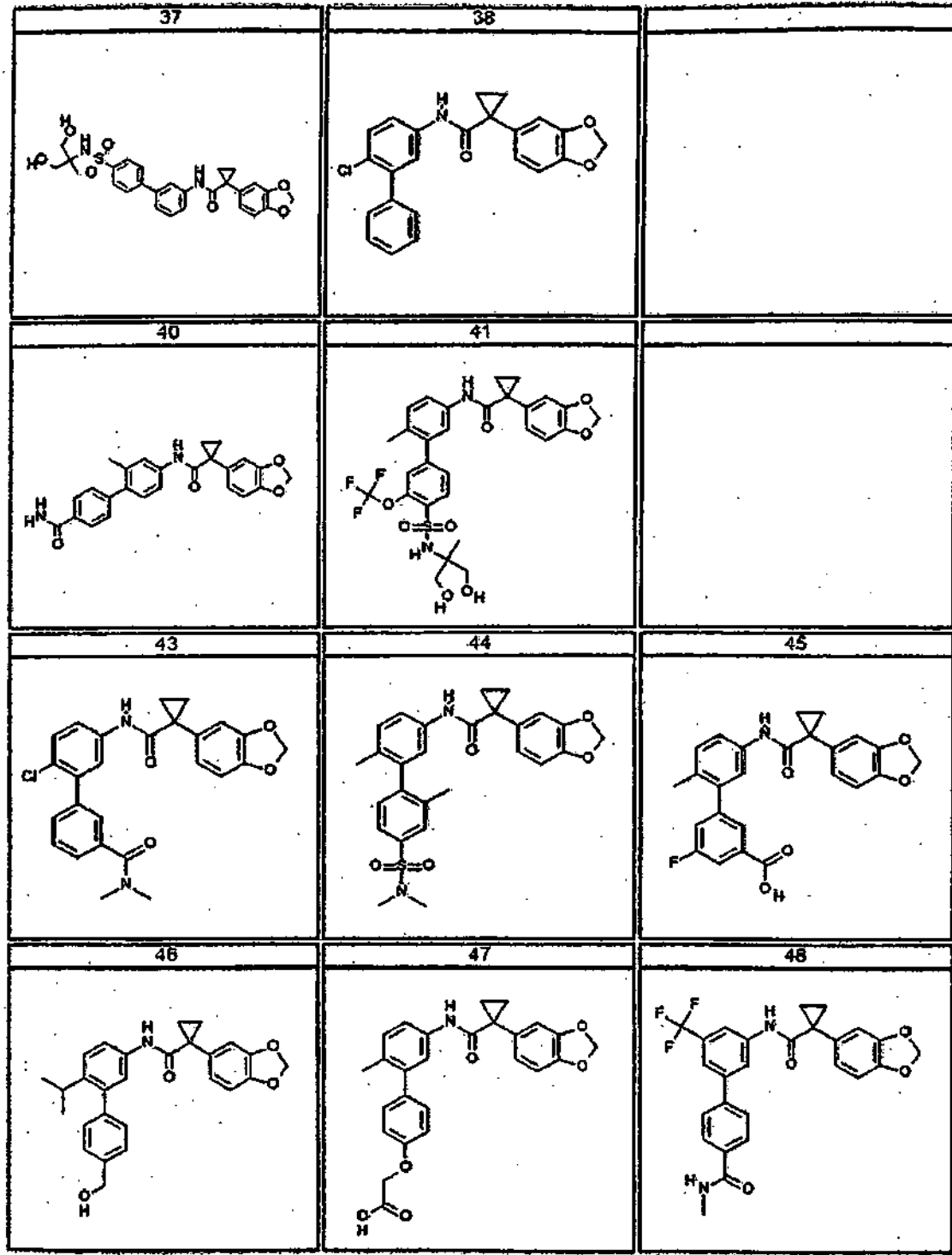
5. Compuestos Ejemplares

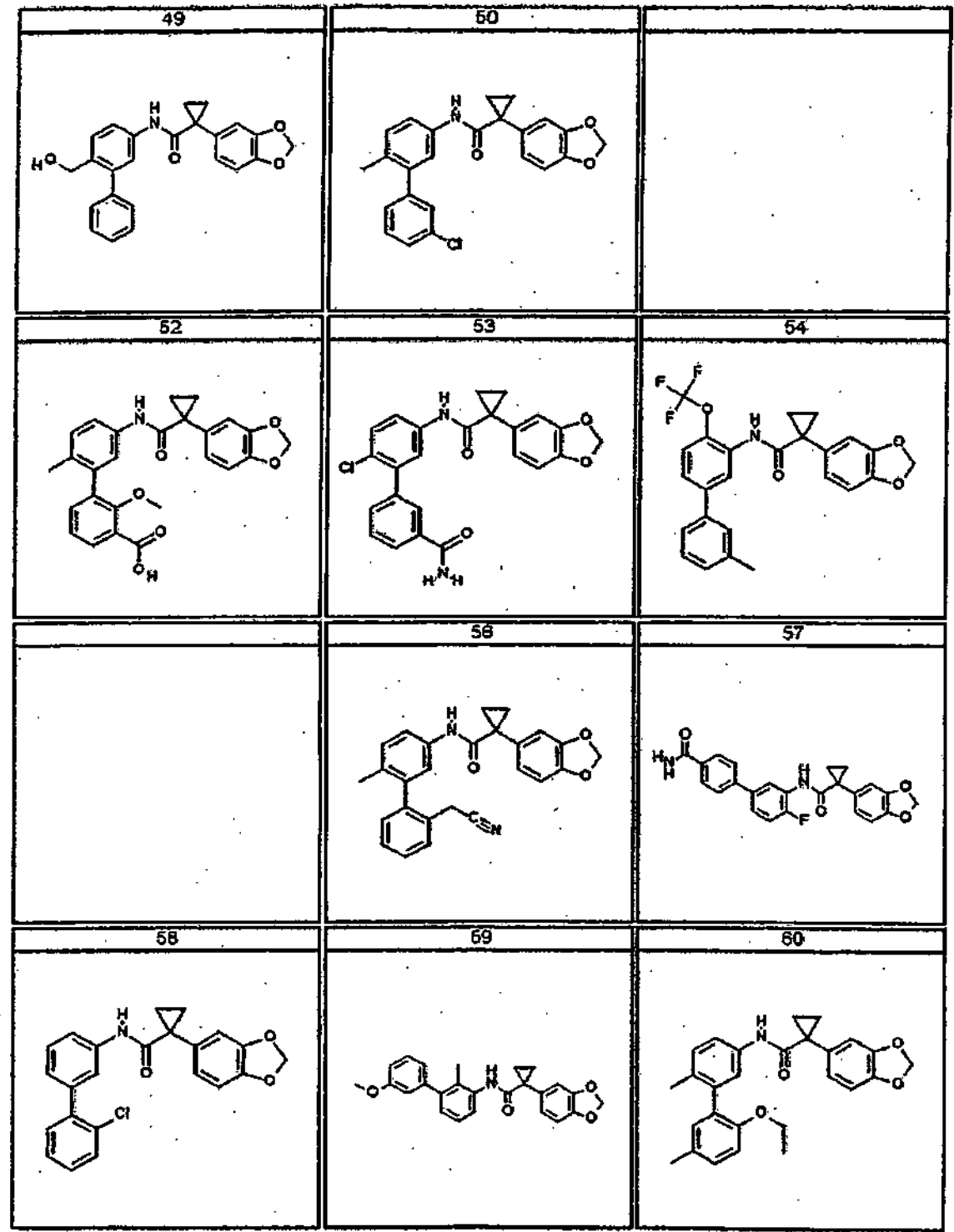
Los compuestos ejemplares de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aquellos ilustrados en la Tabla 1 a continuación.

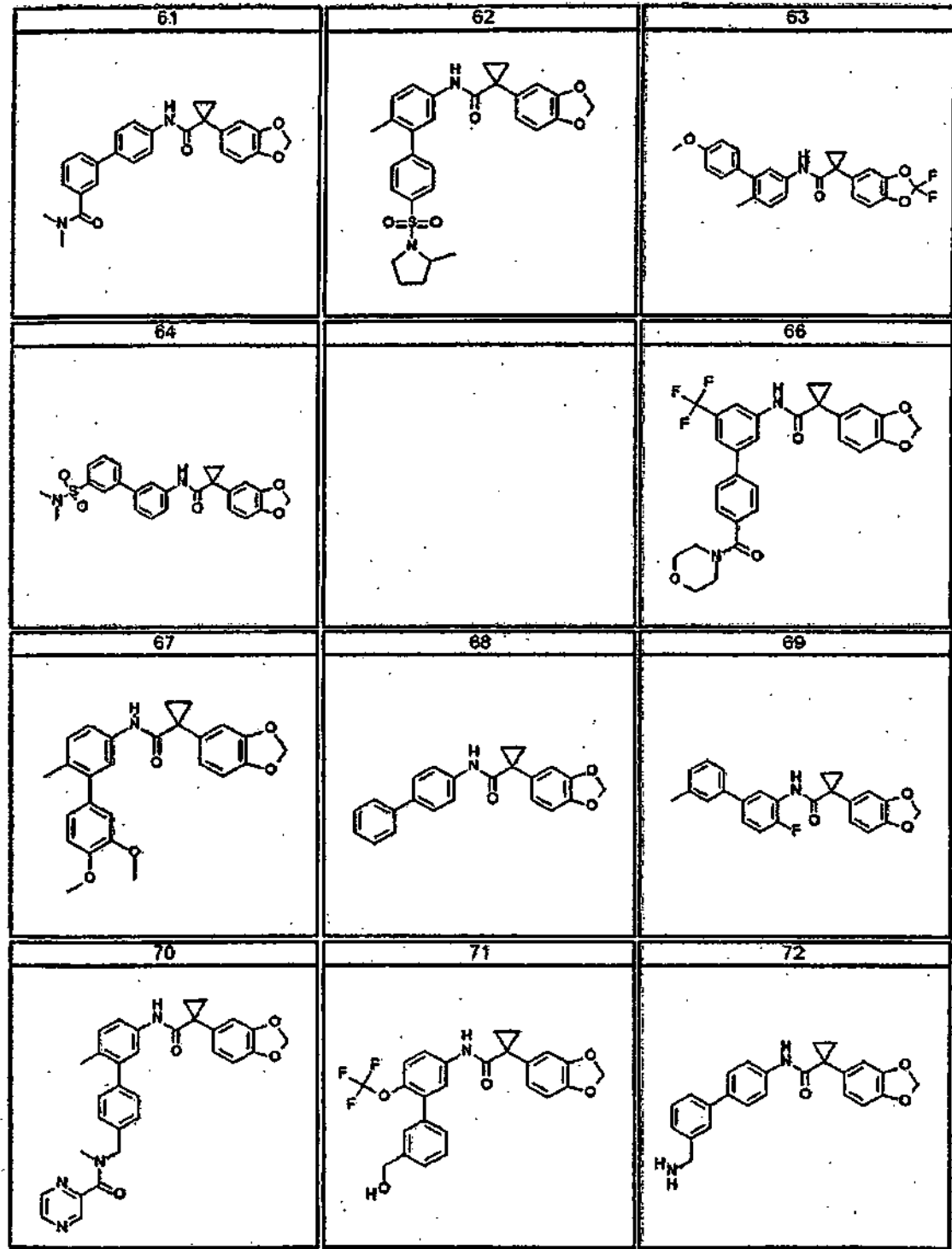
<p style="text-align: center;">1</p> 	<p style="text-align: center;">2</p> 	<p style="text-align: center;">3</p> 
		<p style="text-align: center;">6</p> 
<p style="text-align: center;">7</p> 	<p style="text-align: center;">8</p> 	<p style="text-align: center;">9</p> 
<p style="text-align: center;">10</p> 	<p style="text-align: center;">11</p> 	<p style="text-align: center;">12</p> 

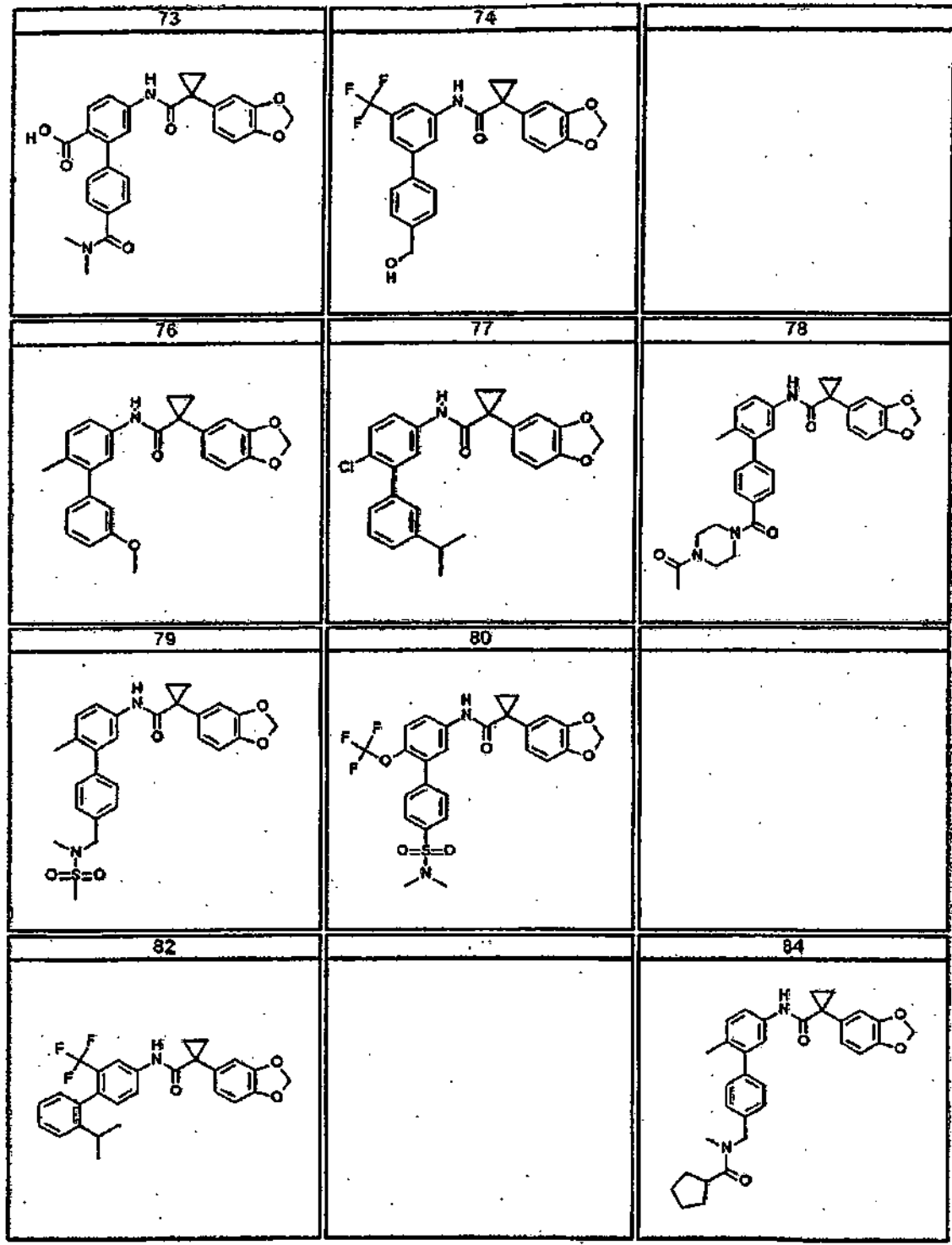


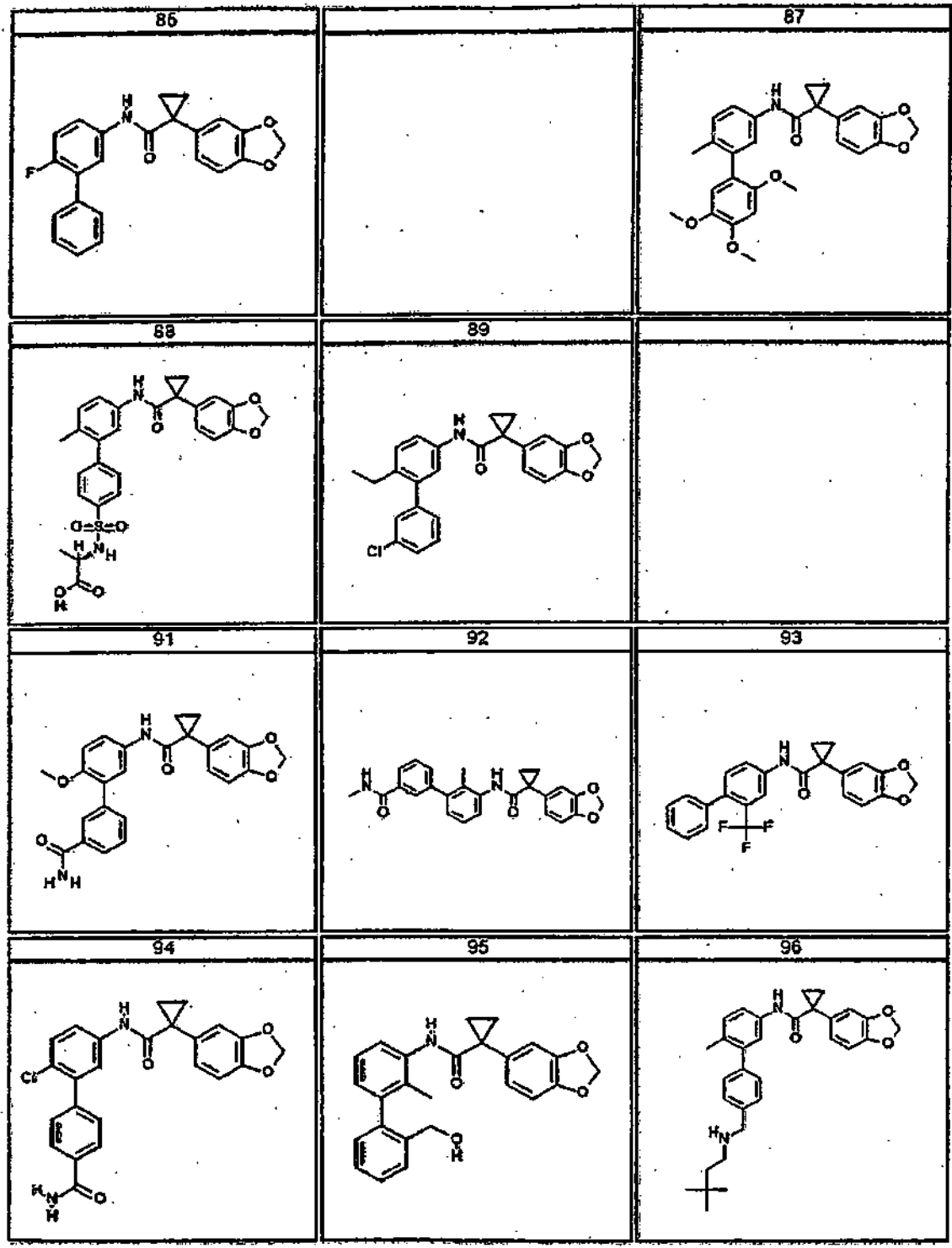


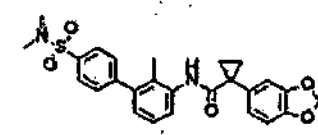
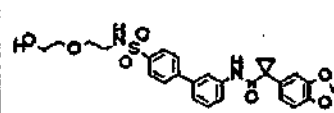
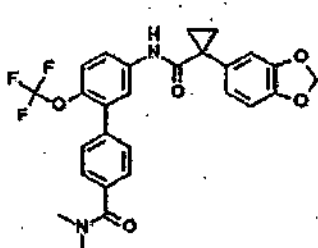
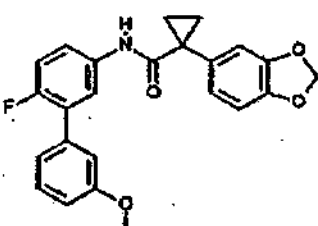
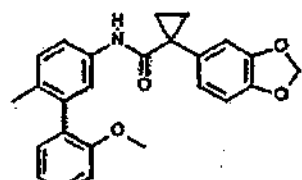


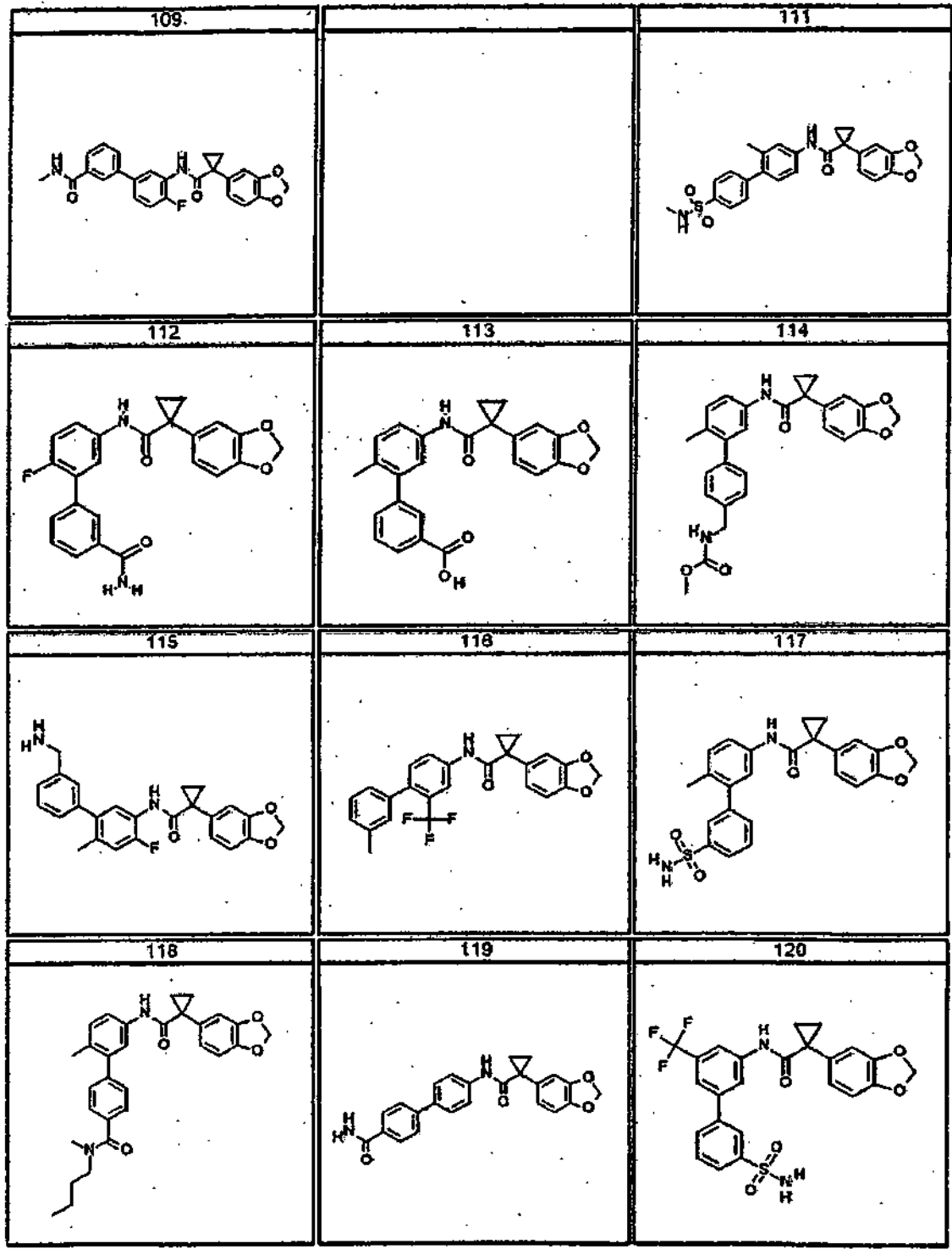


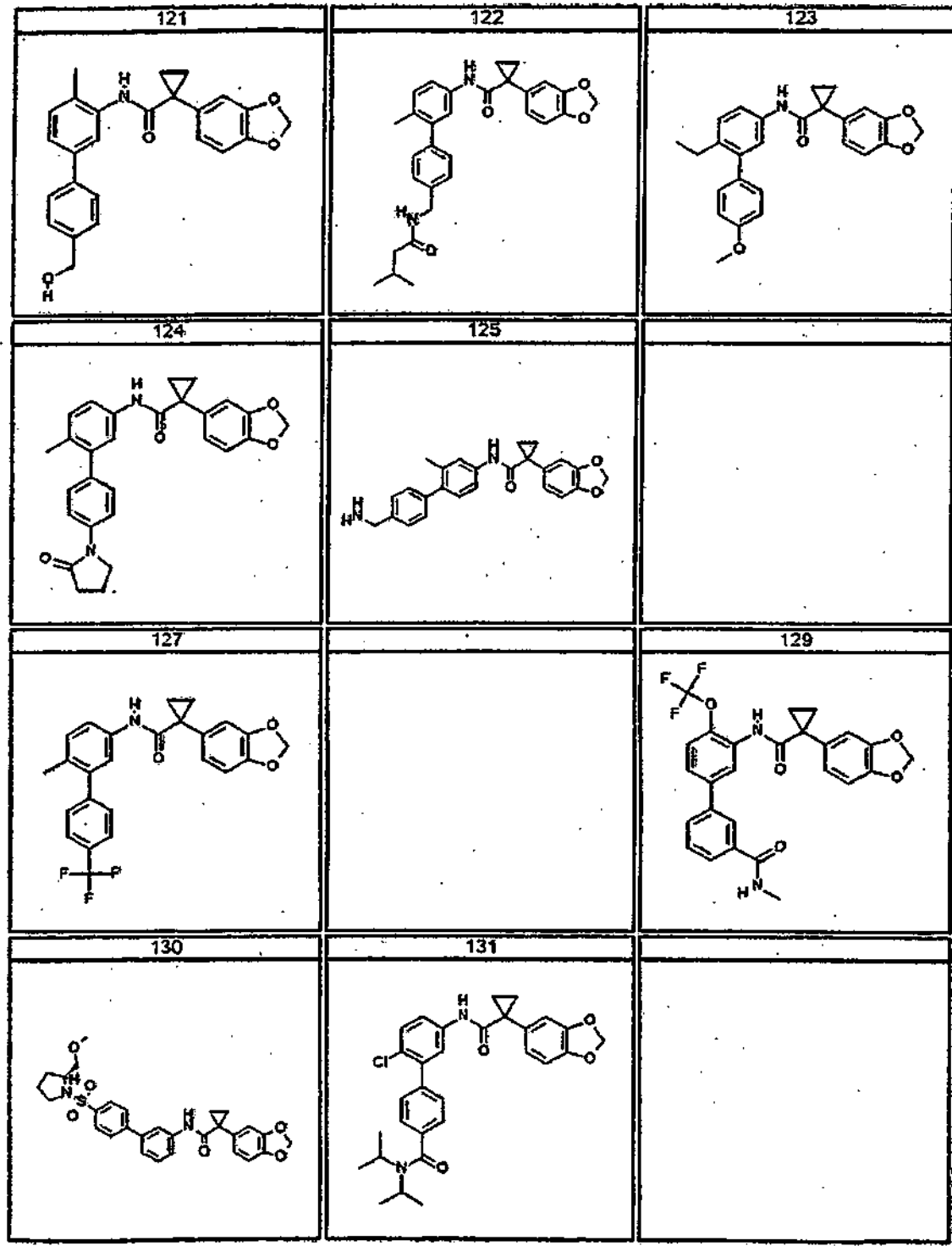


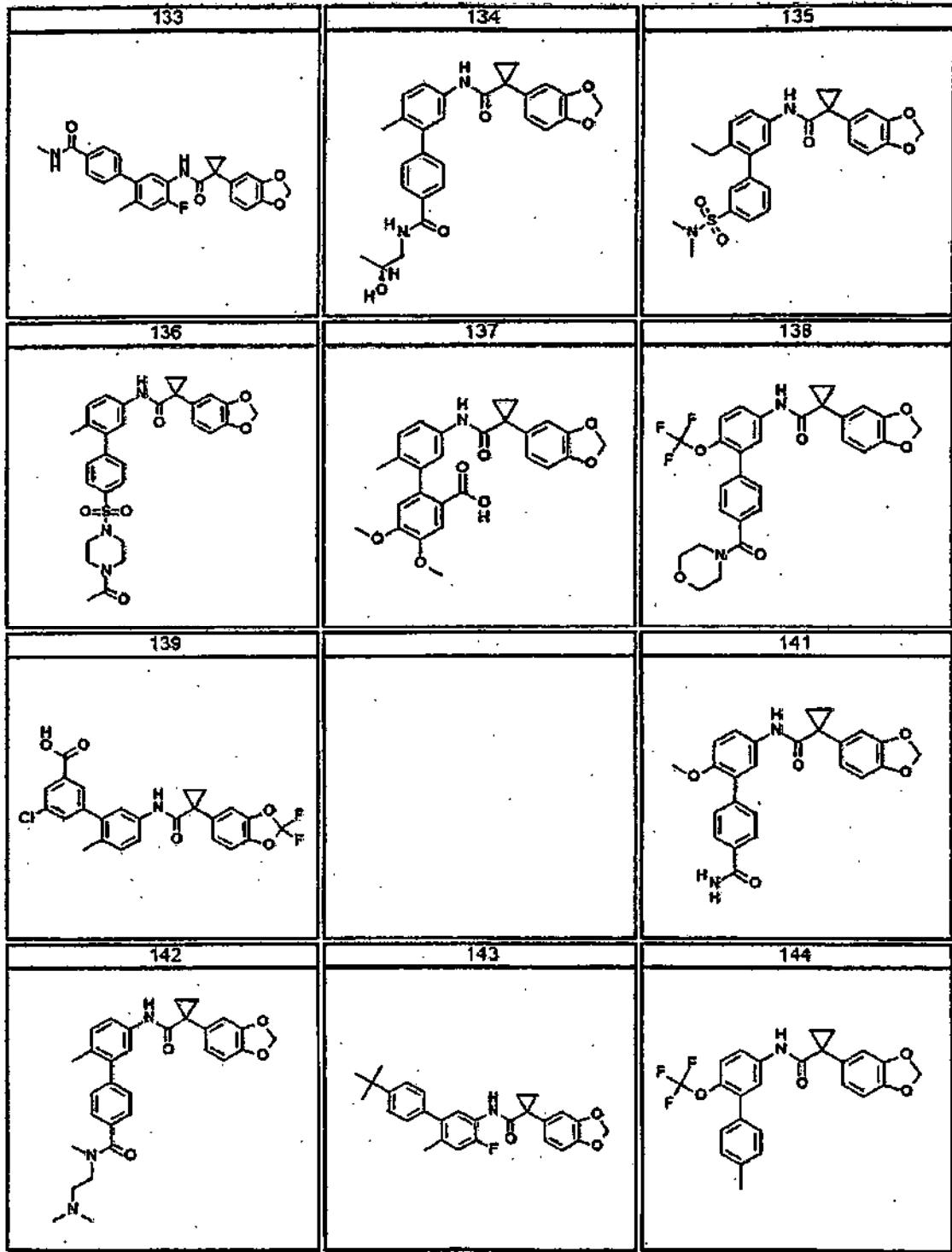


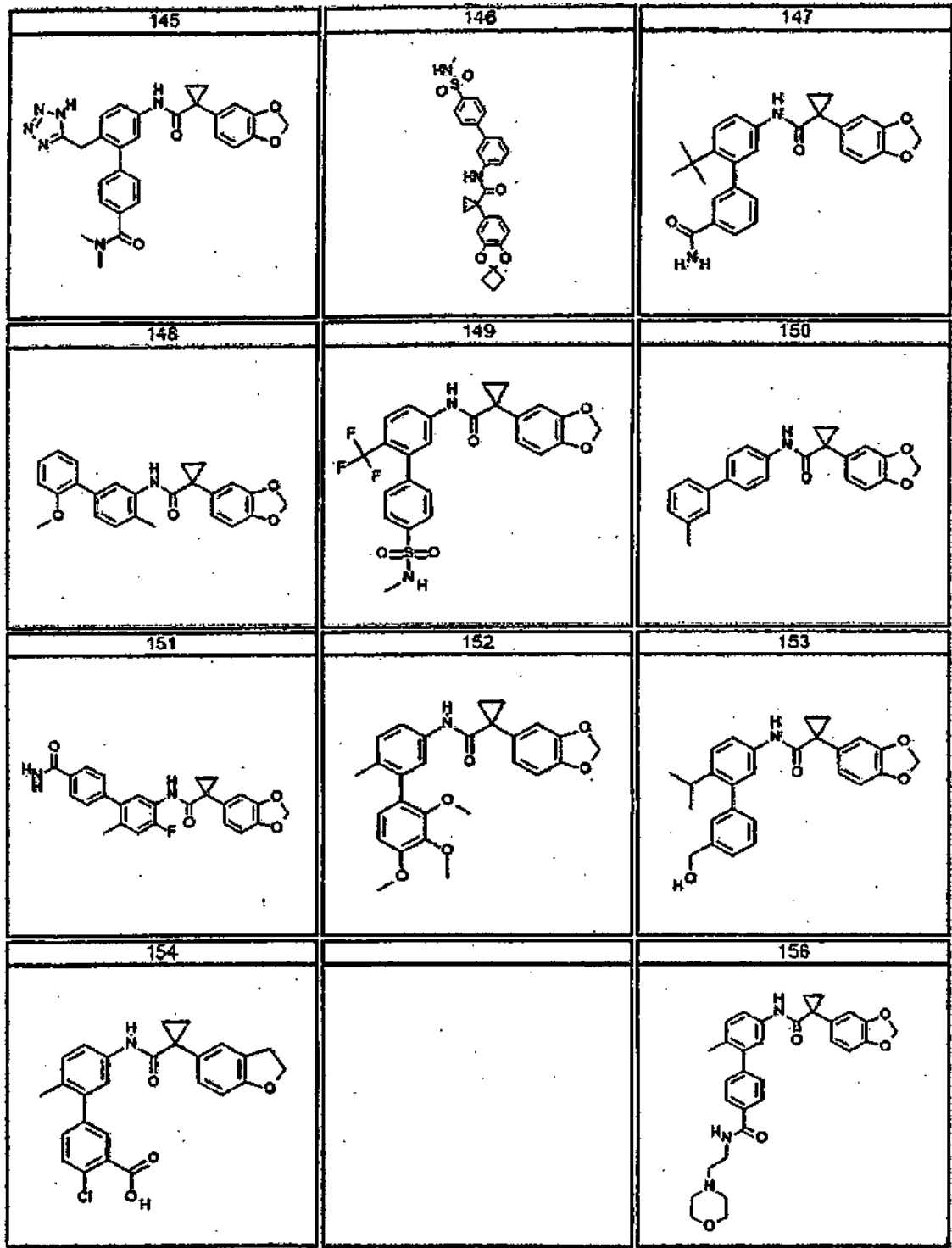


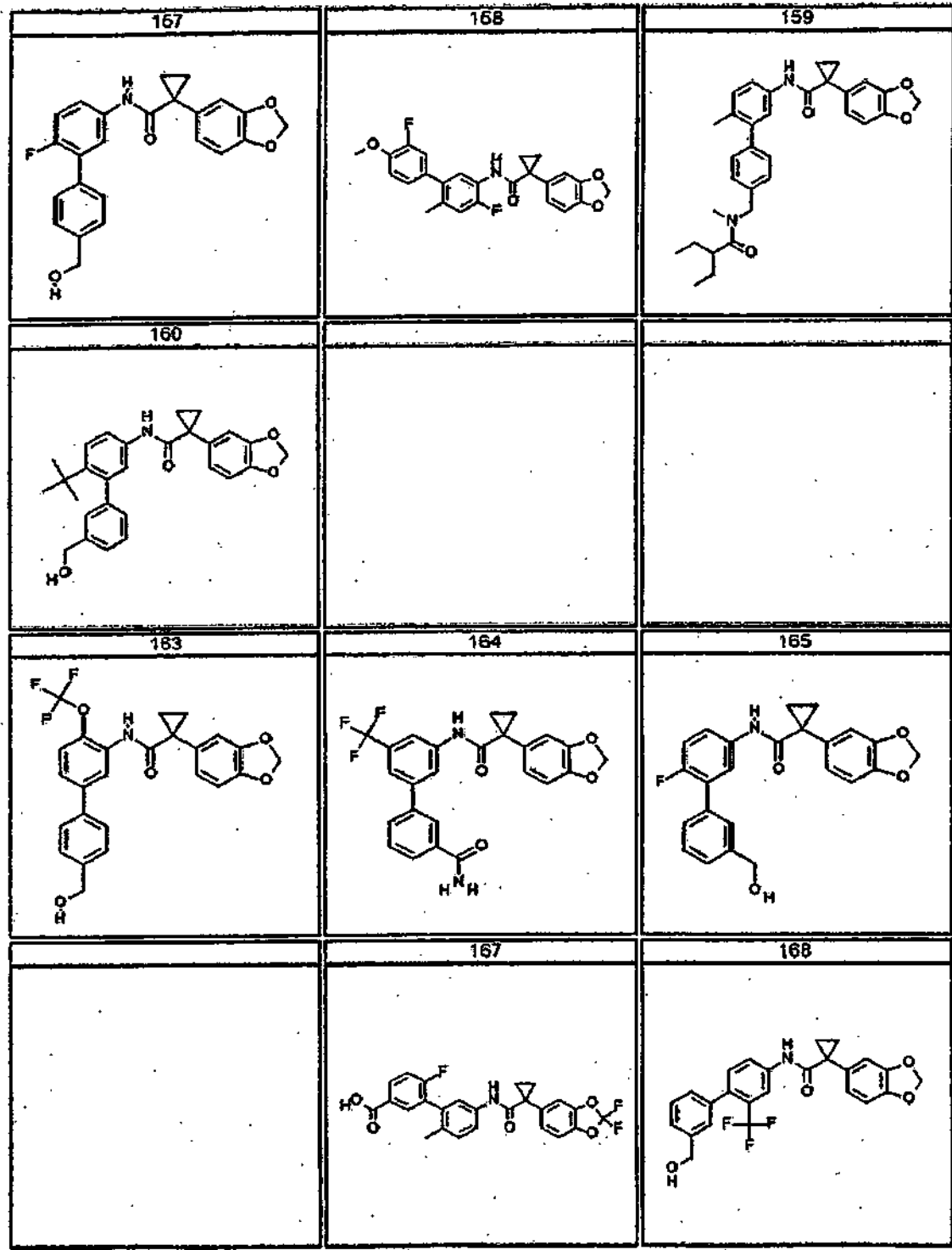
		102
		
	104	105
		
106		108
		

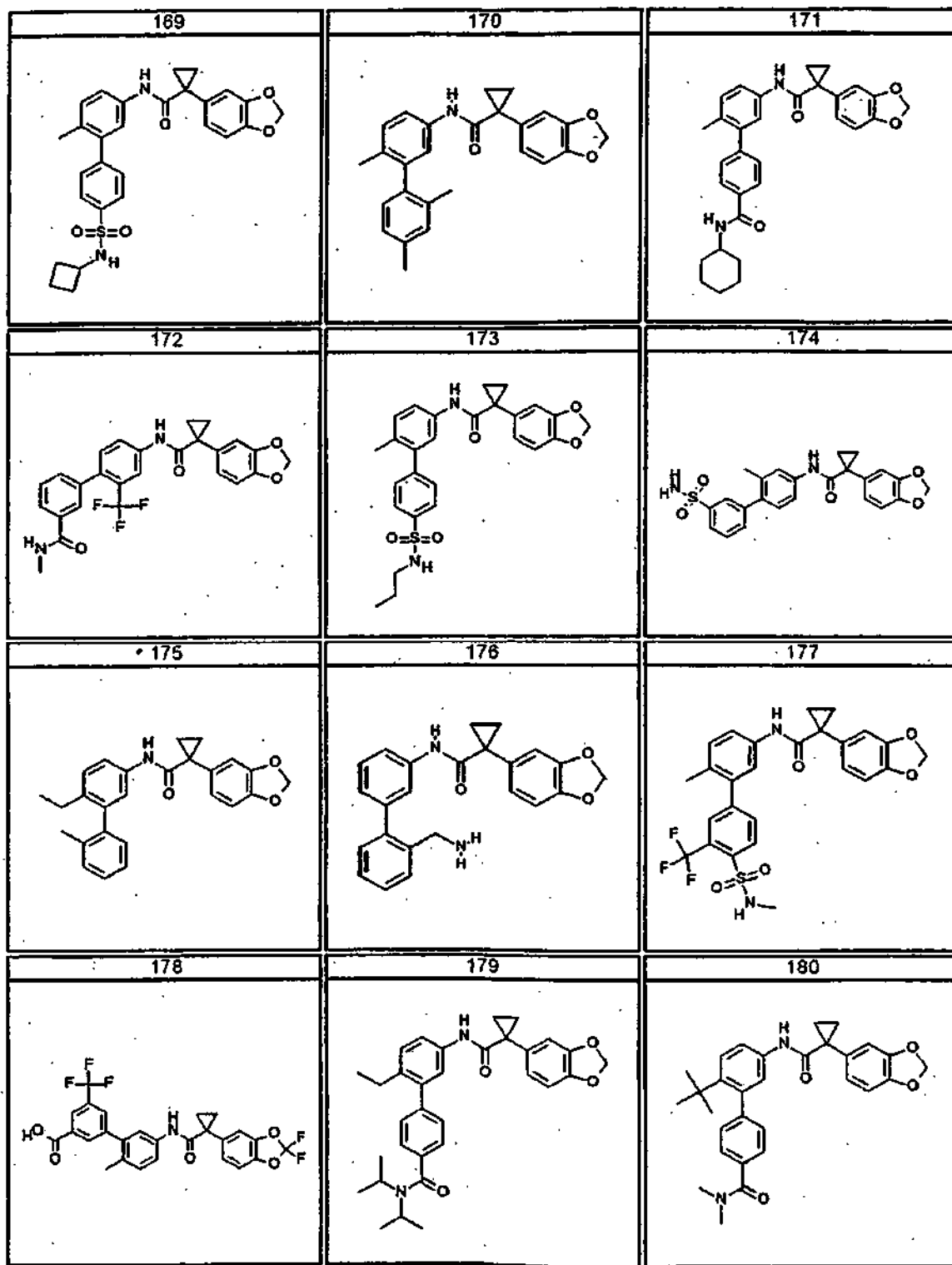


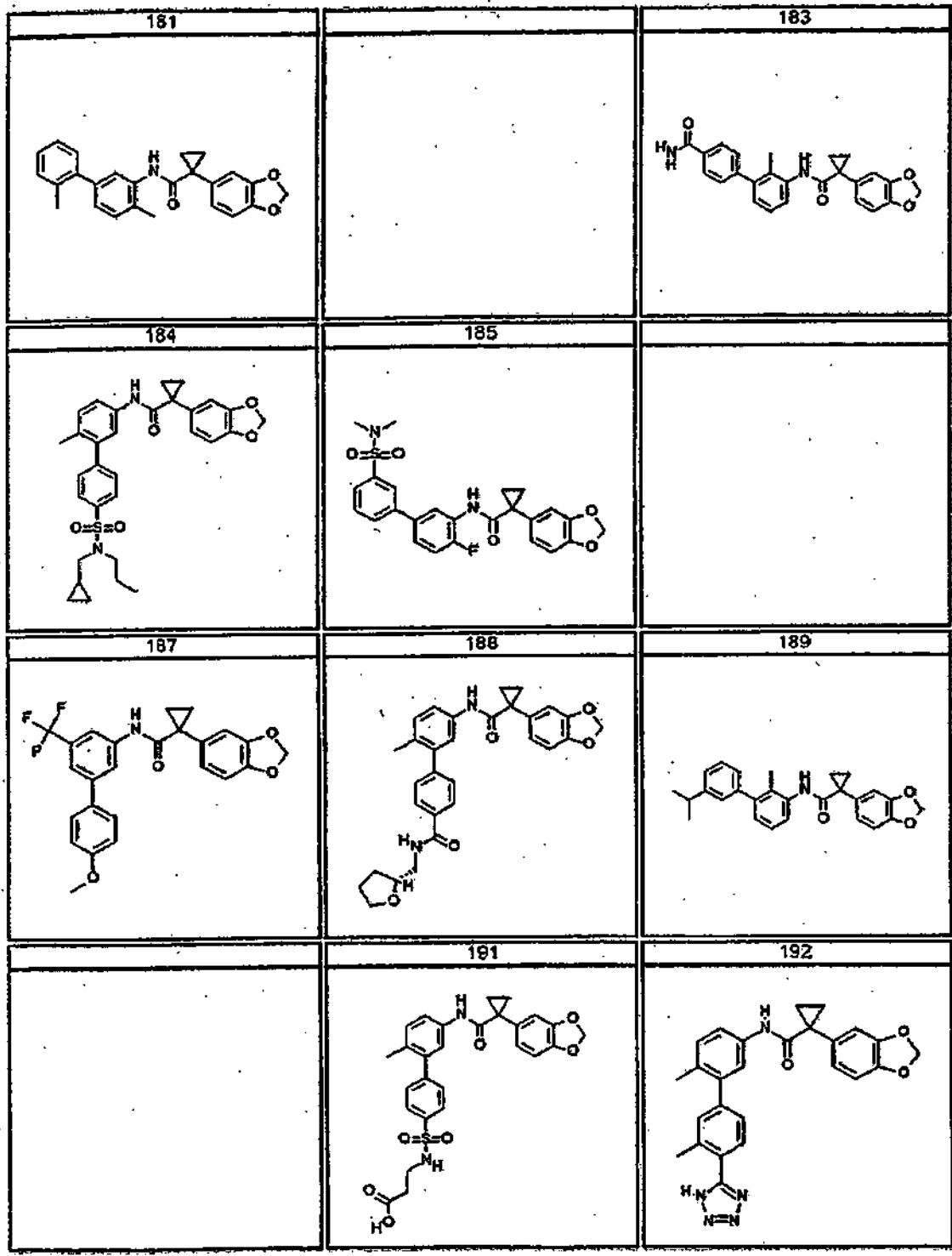


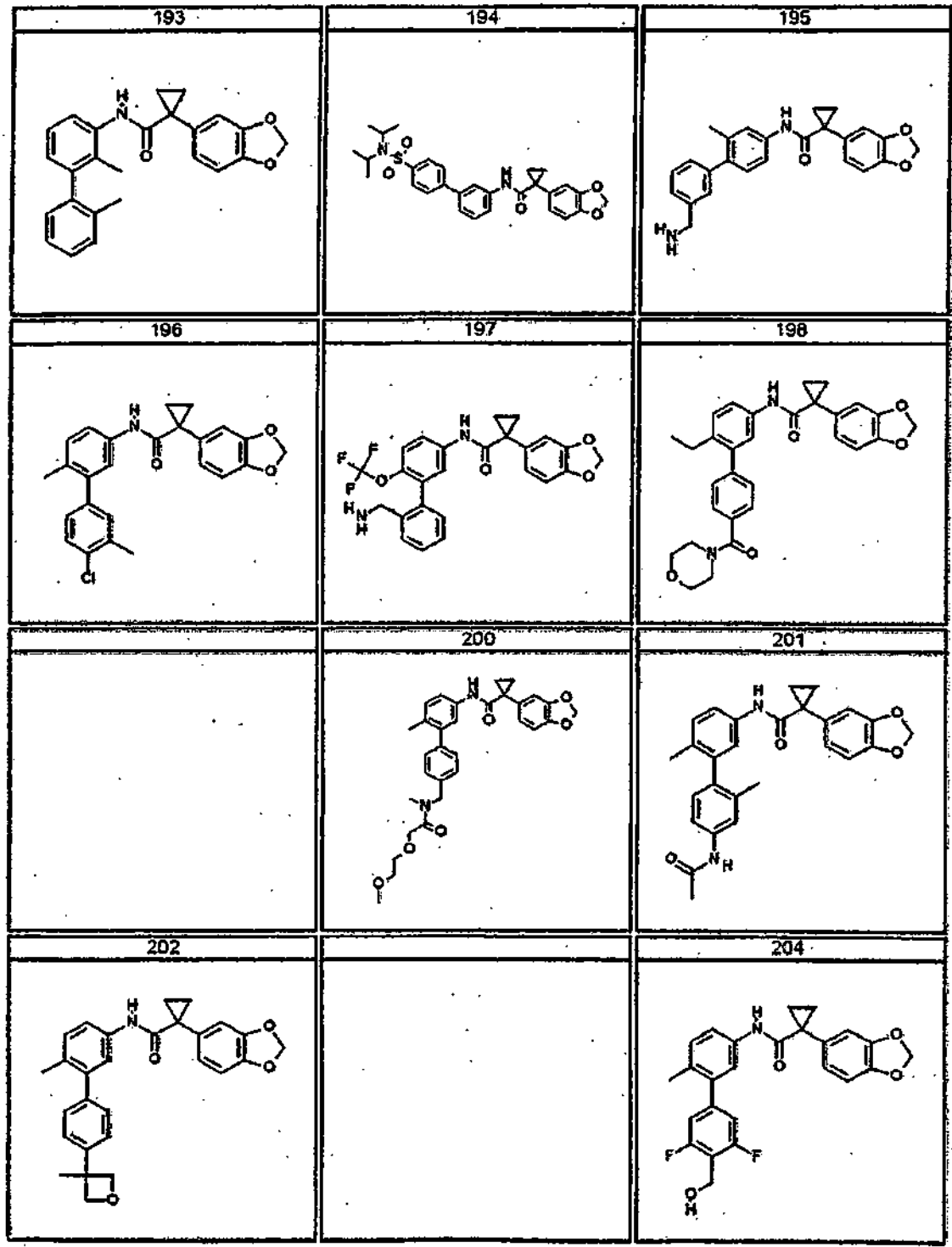


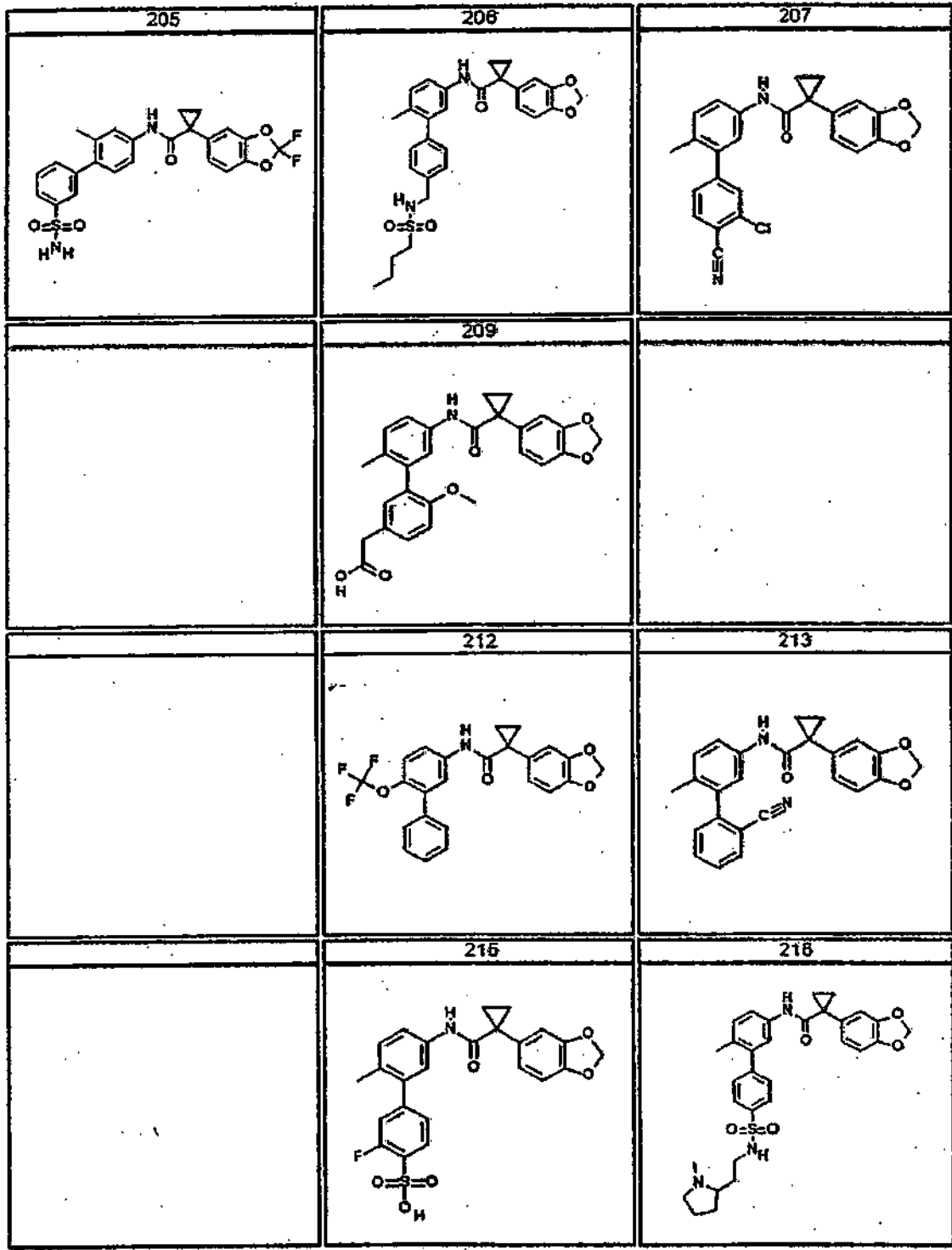


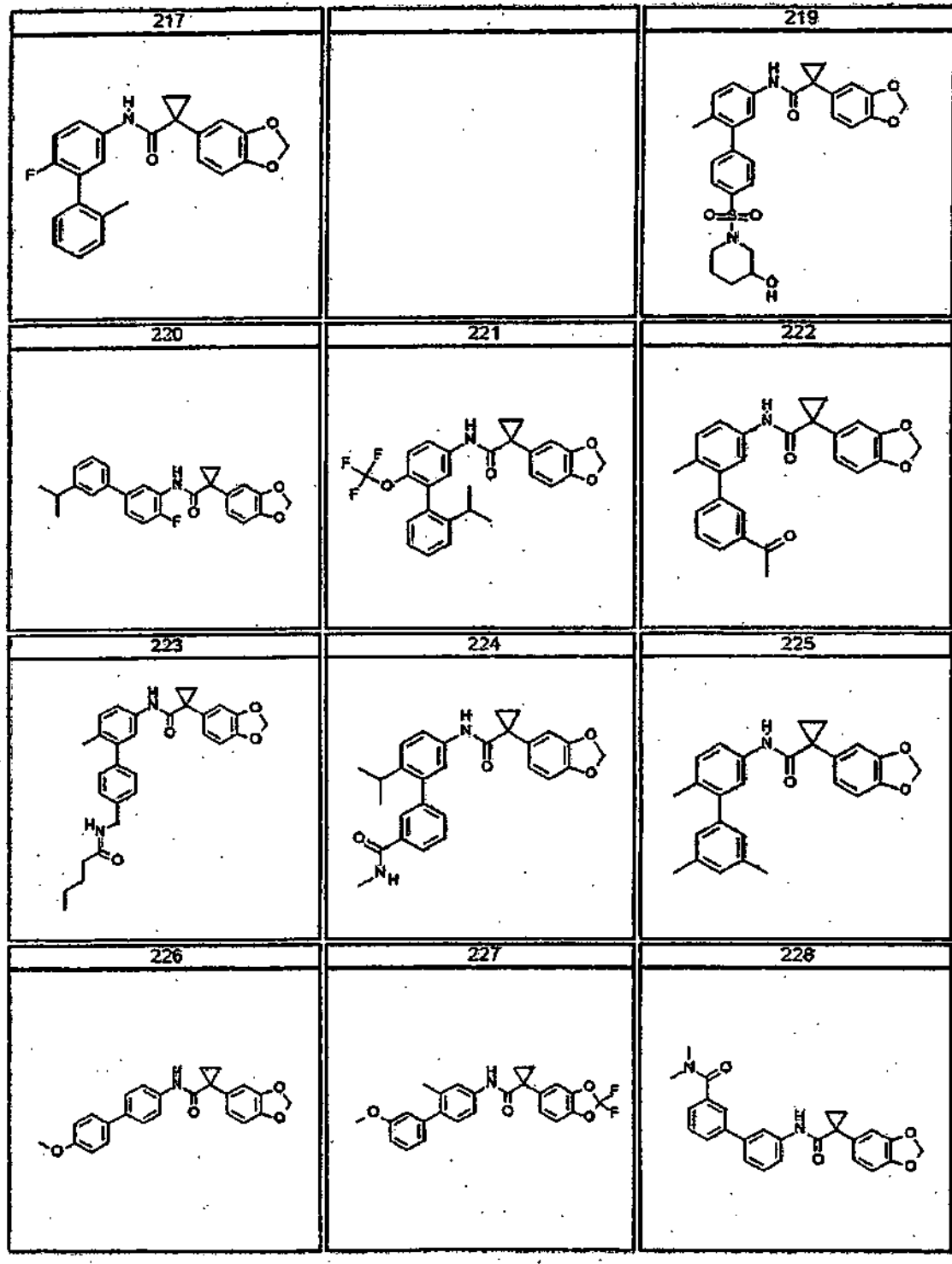


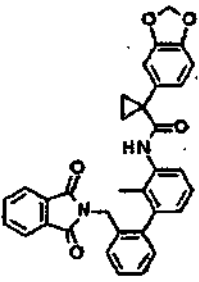
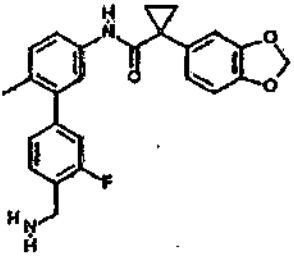
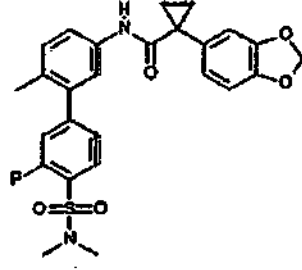
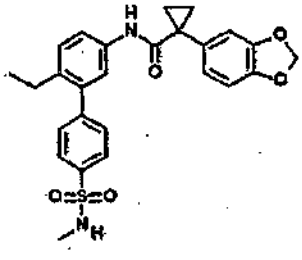
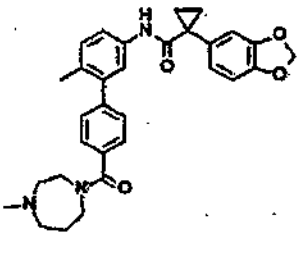
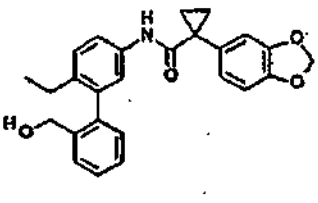
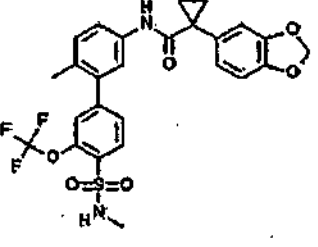


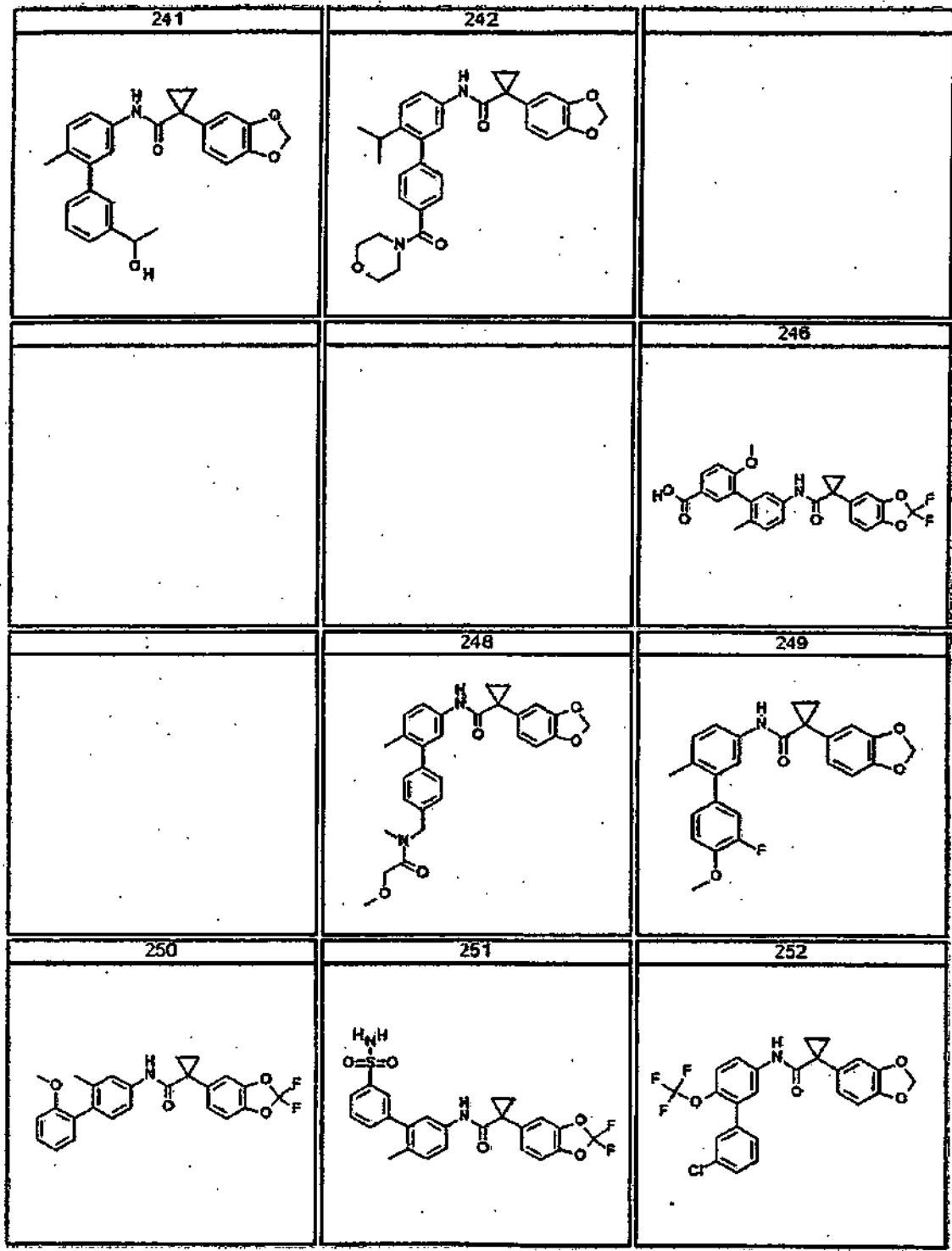


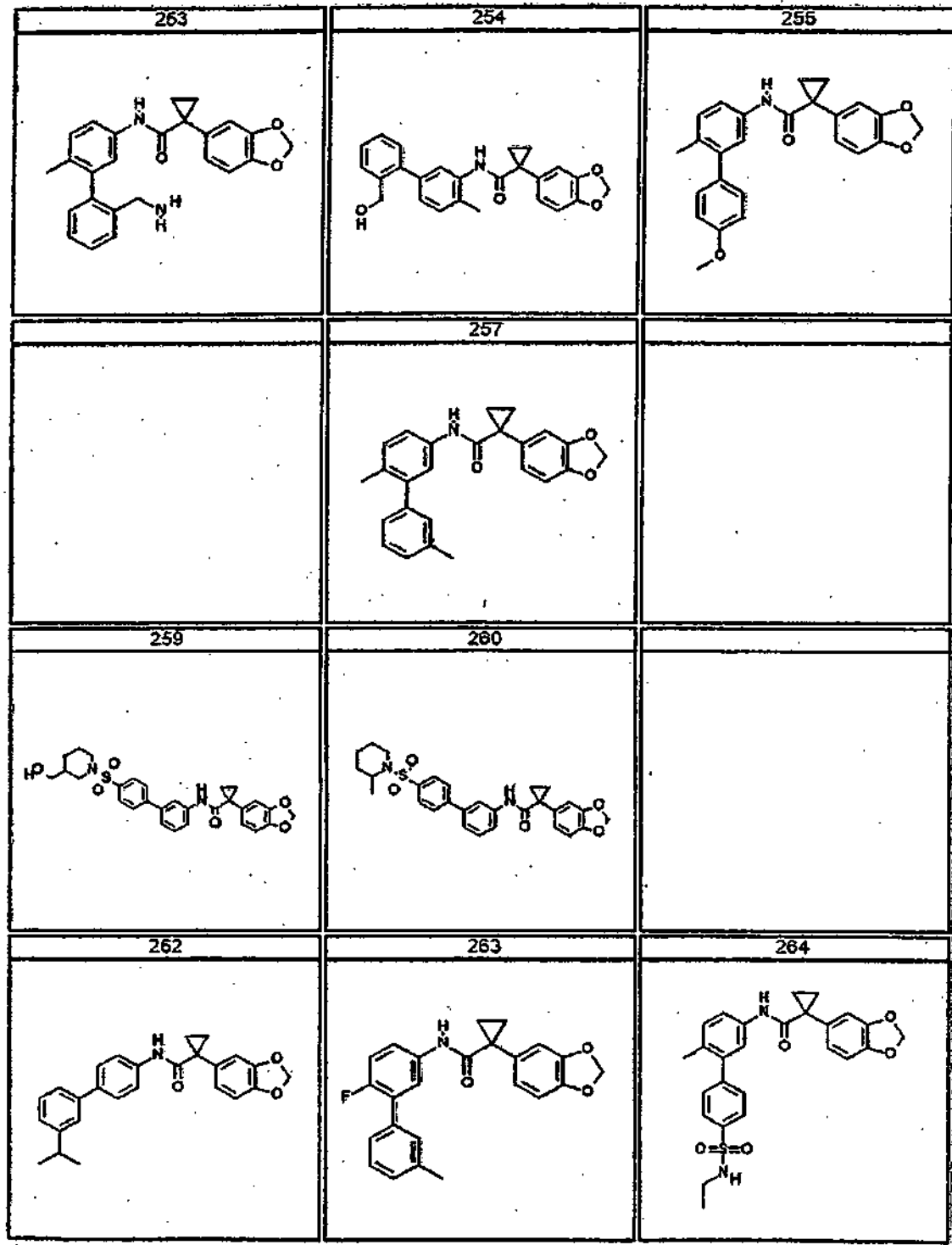


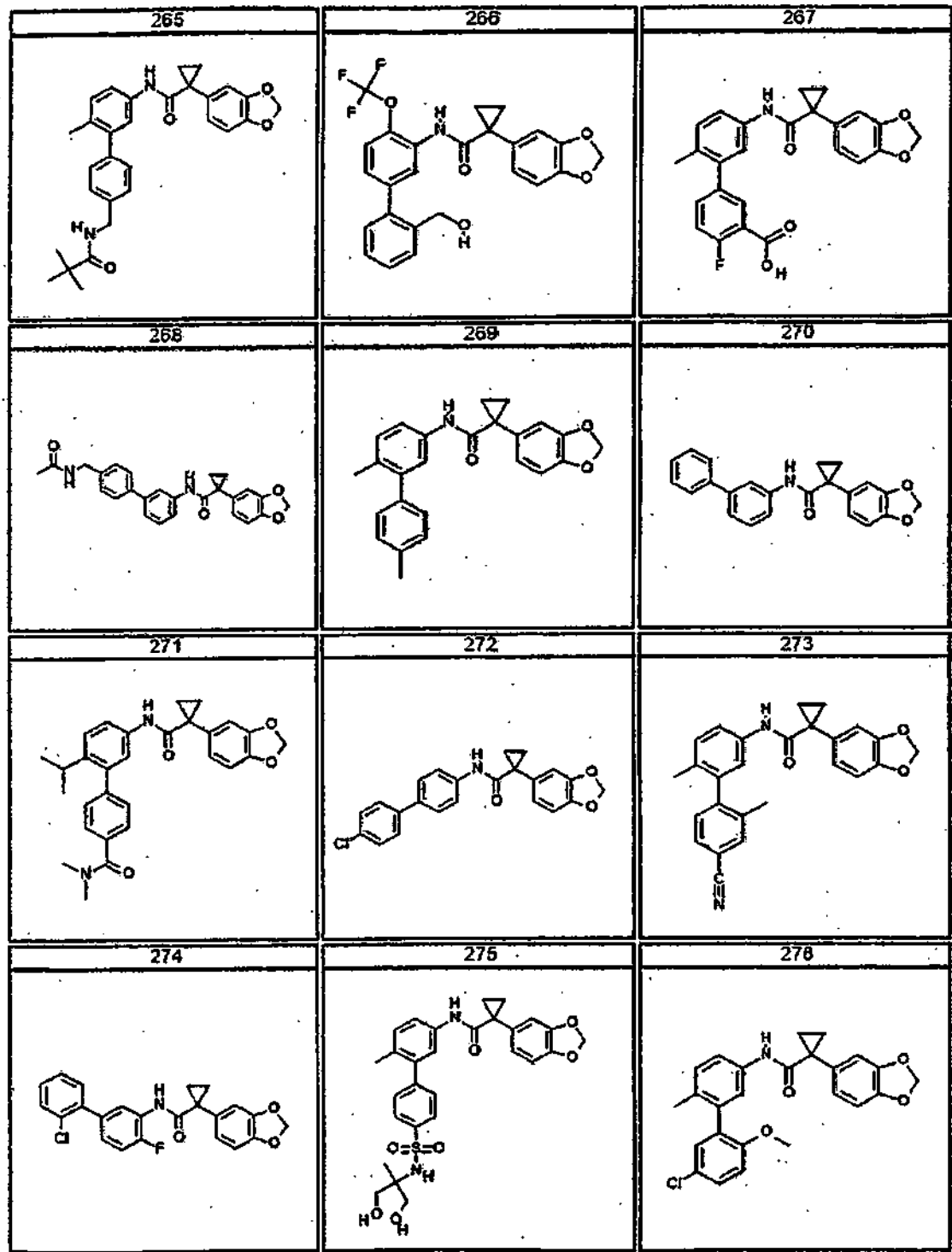


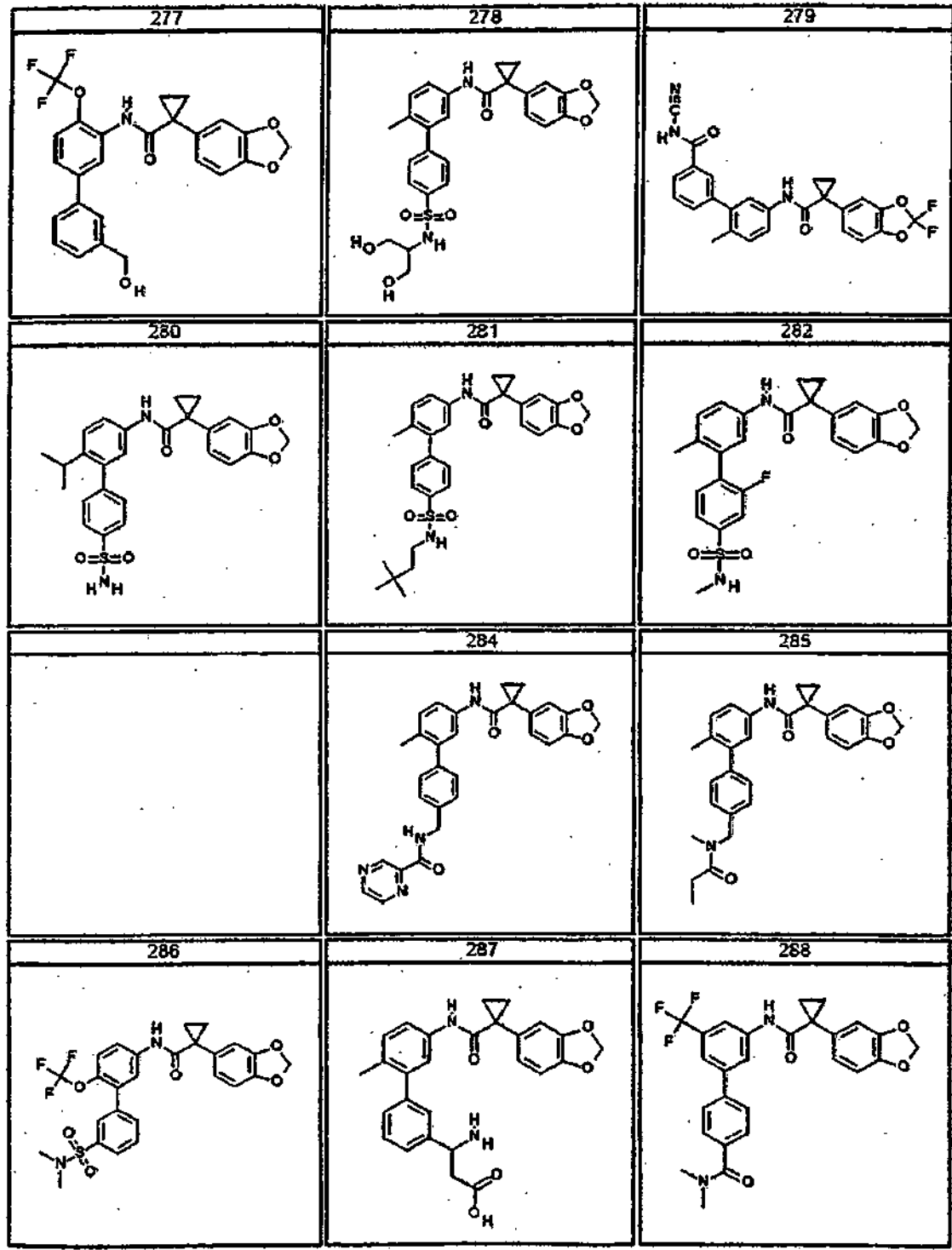


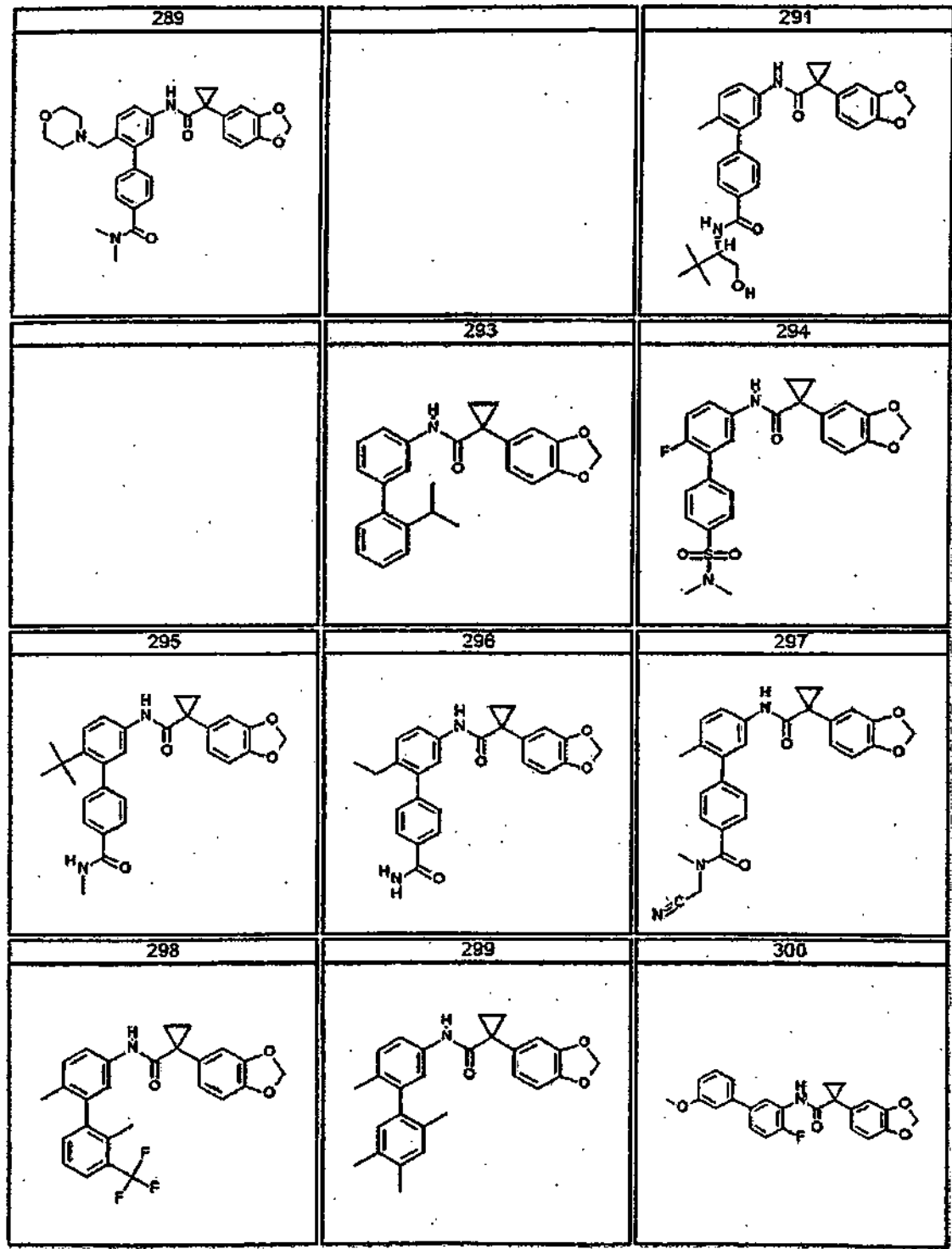
		<p>231</p> 
<p>232</p> 	<p>233</p> 	
<p>235</p> 		<p>237</p> 
<p>238</p> 		<p>240</p> 

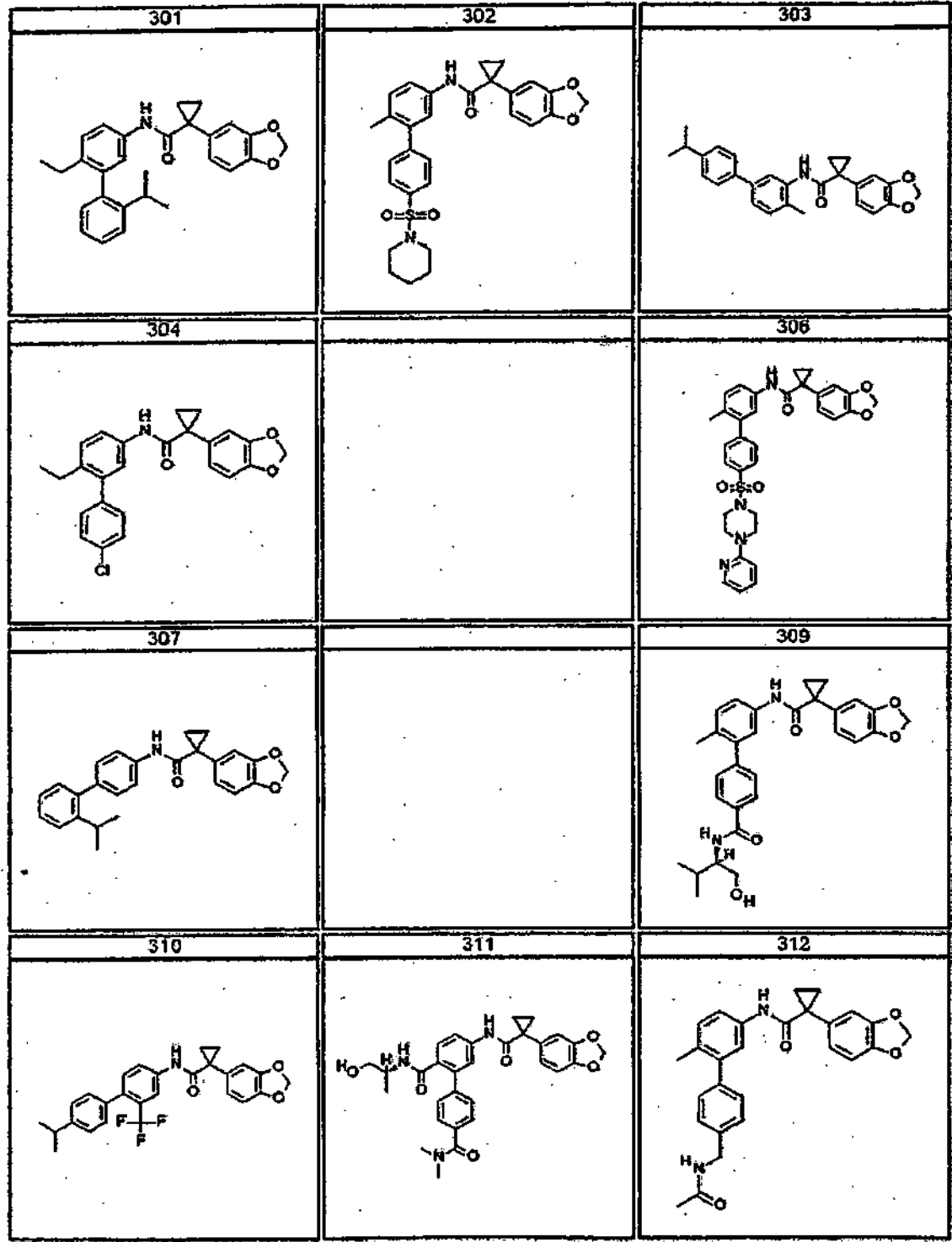


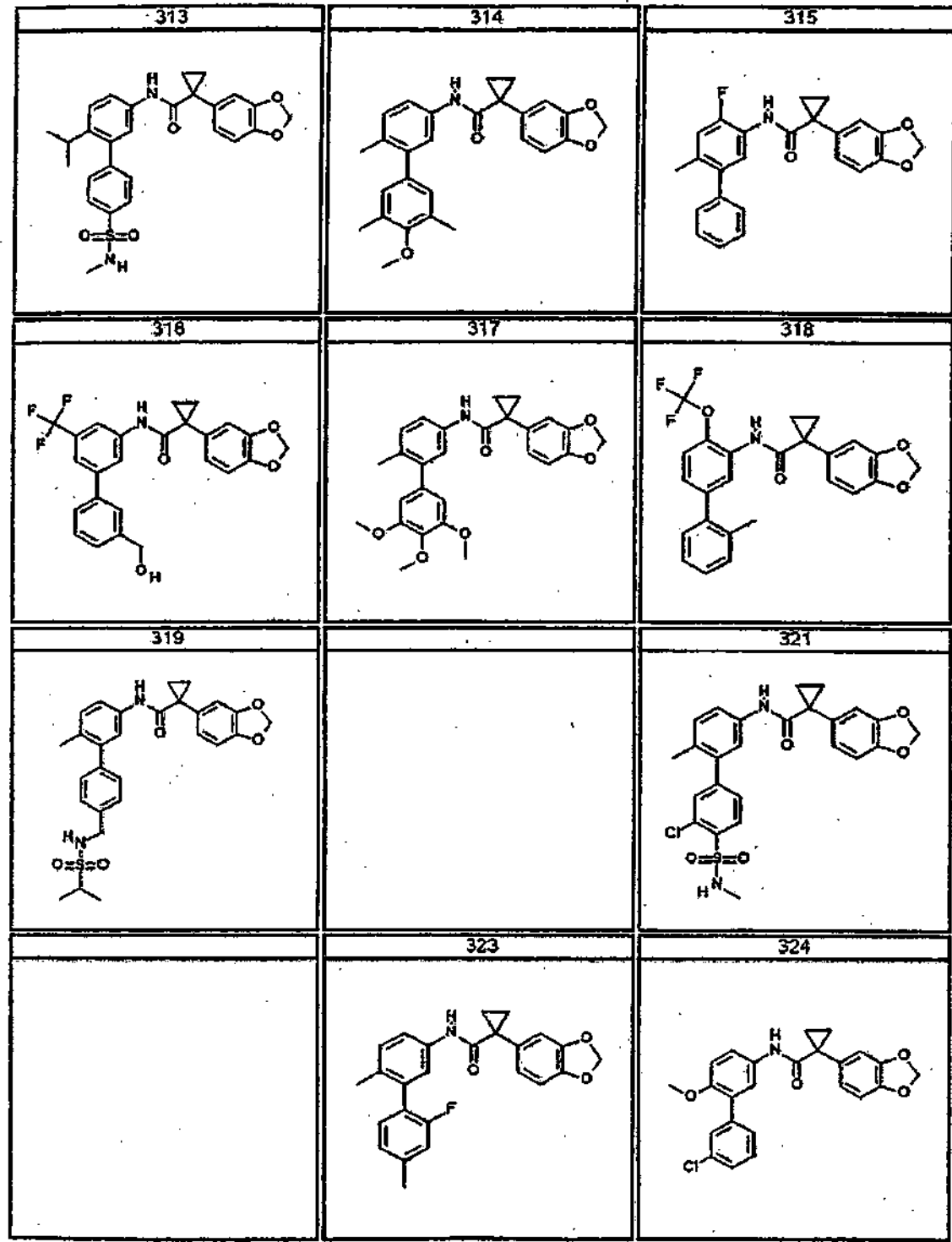


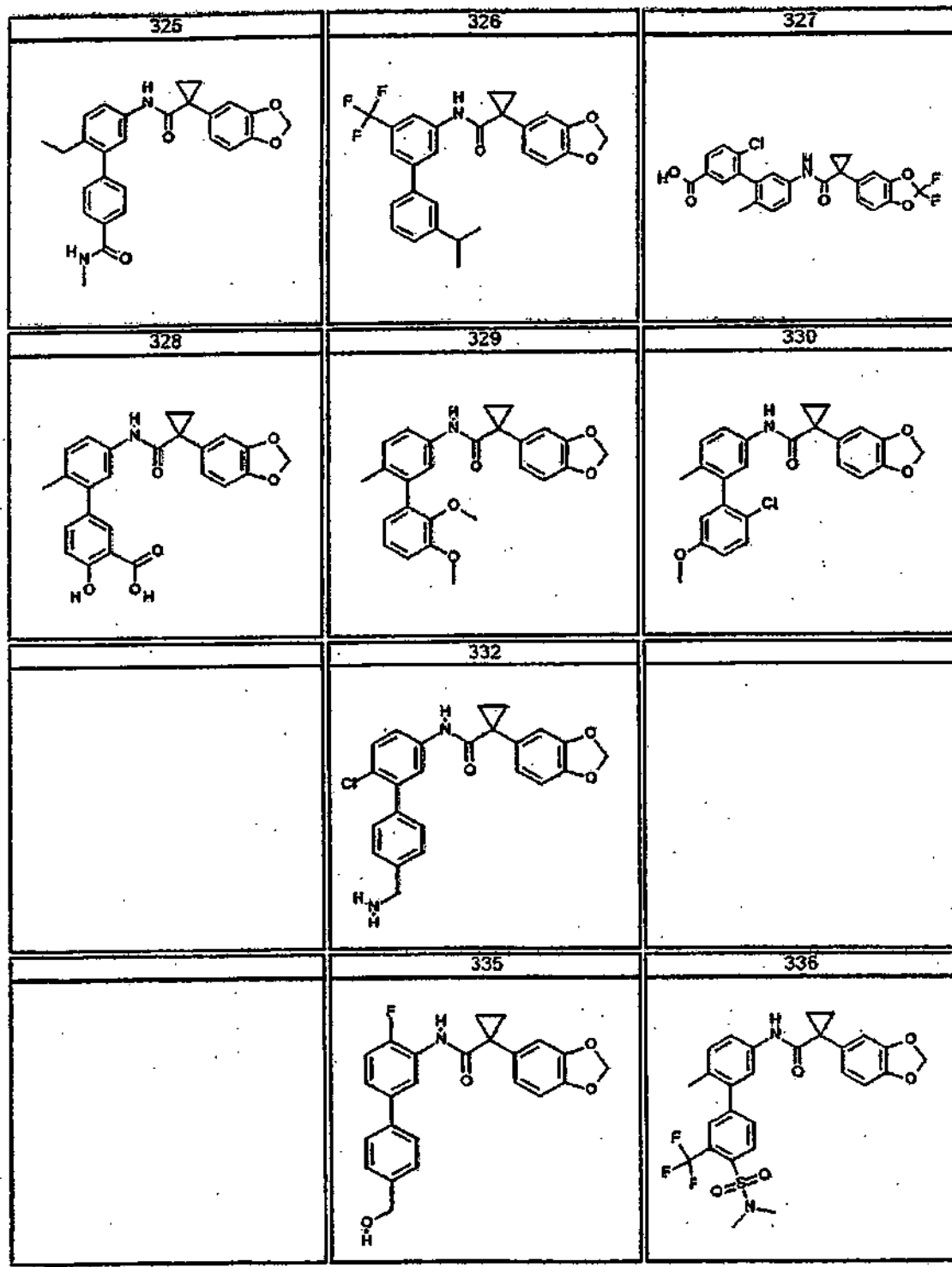


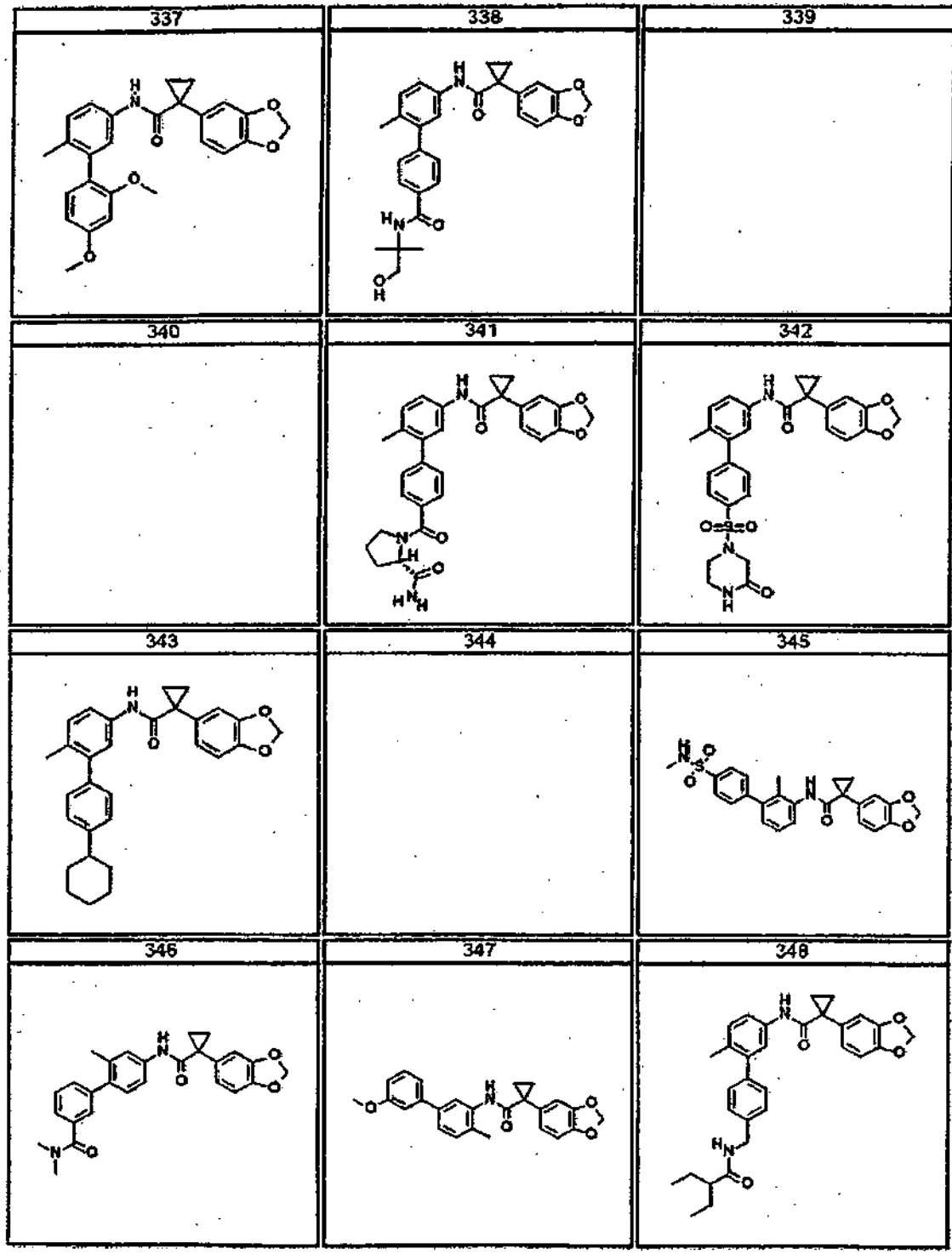


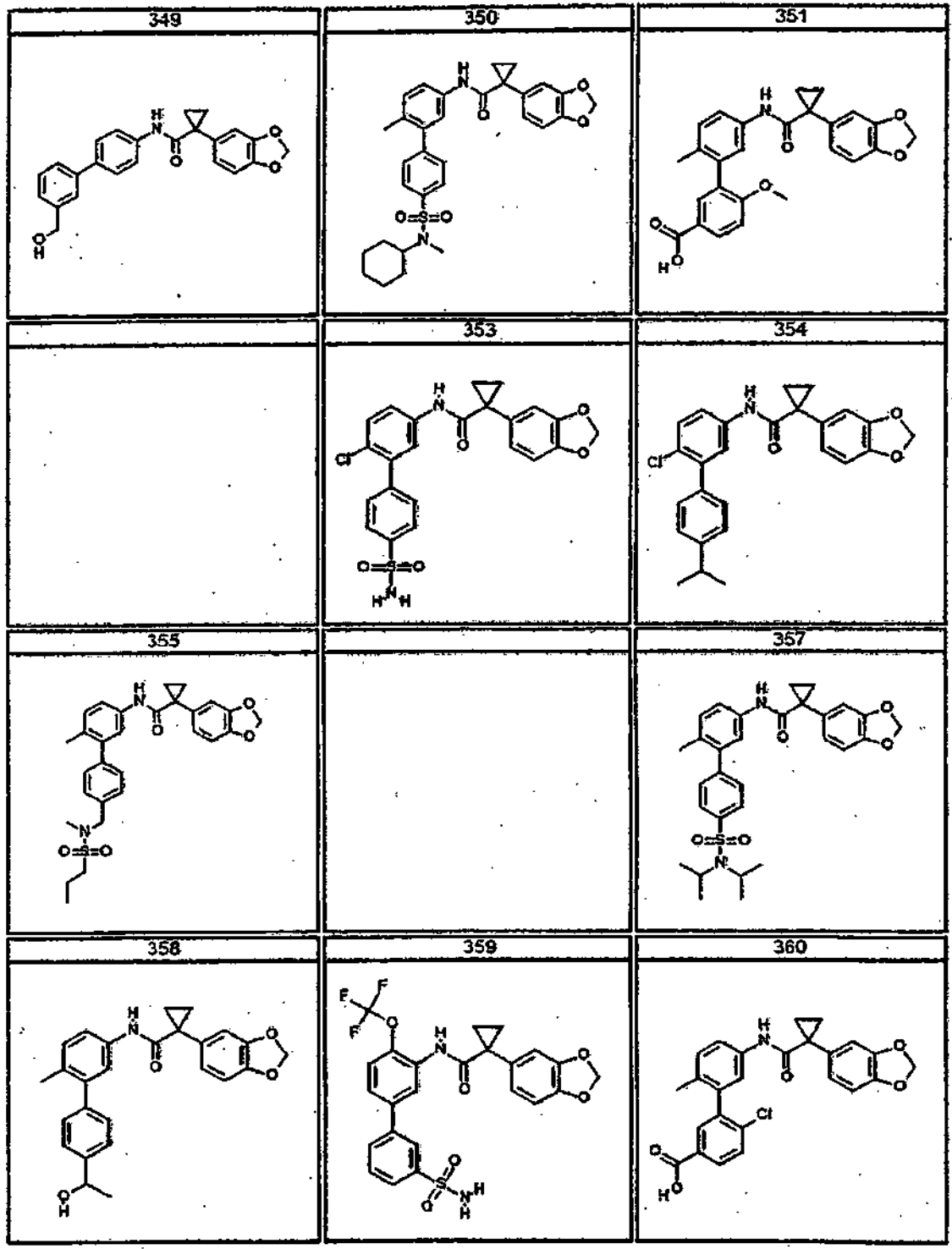


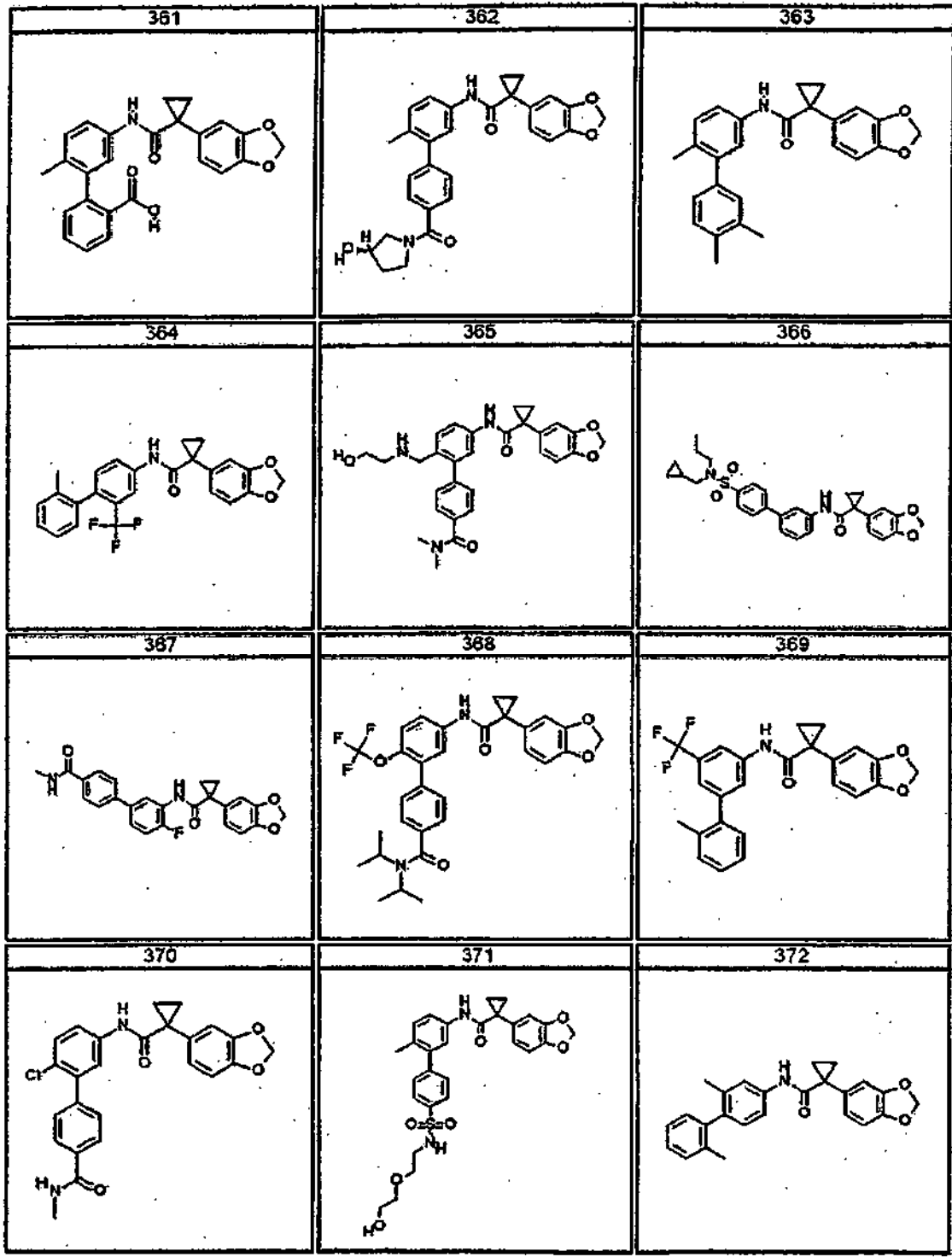


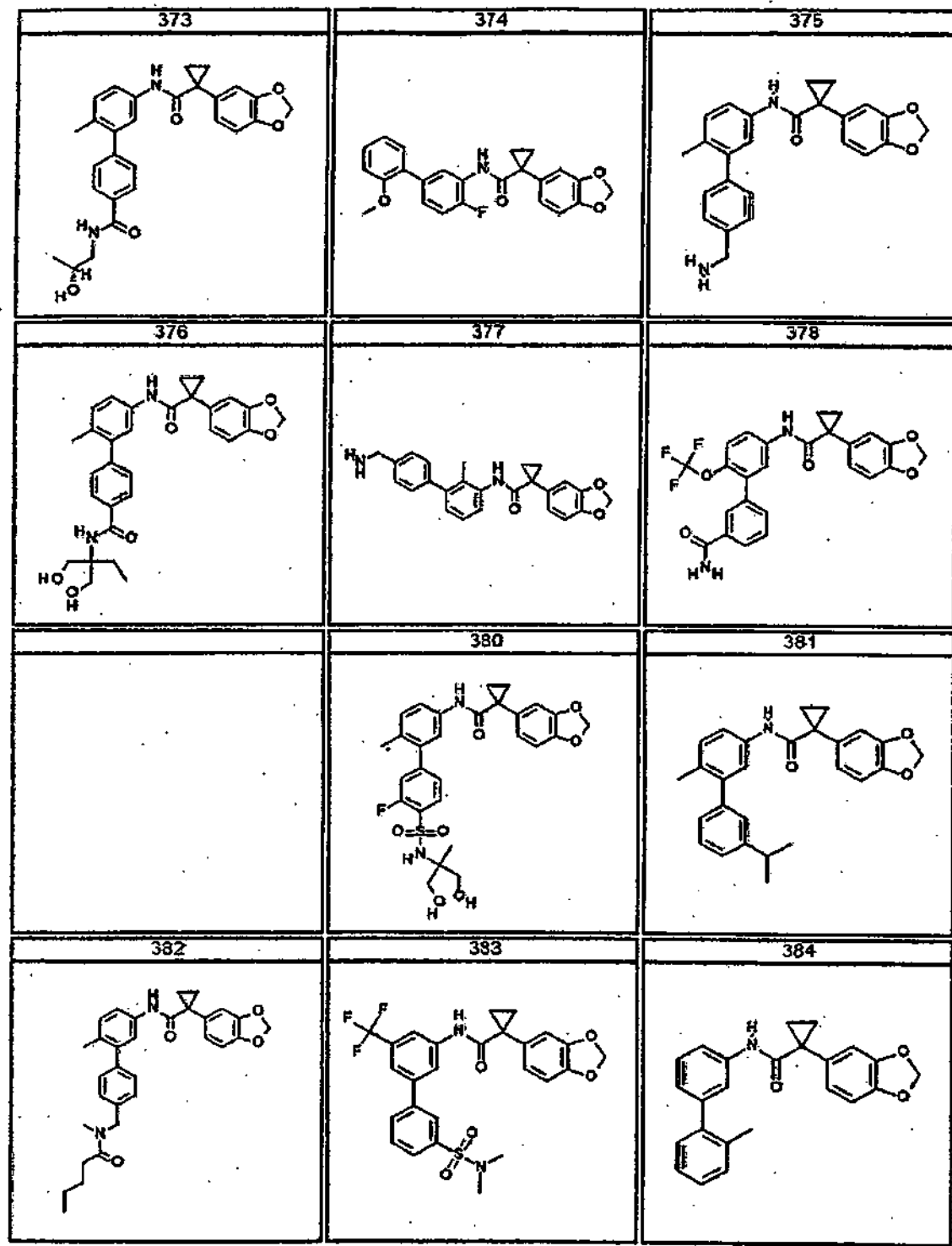


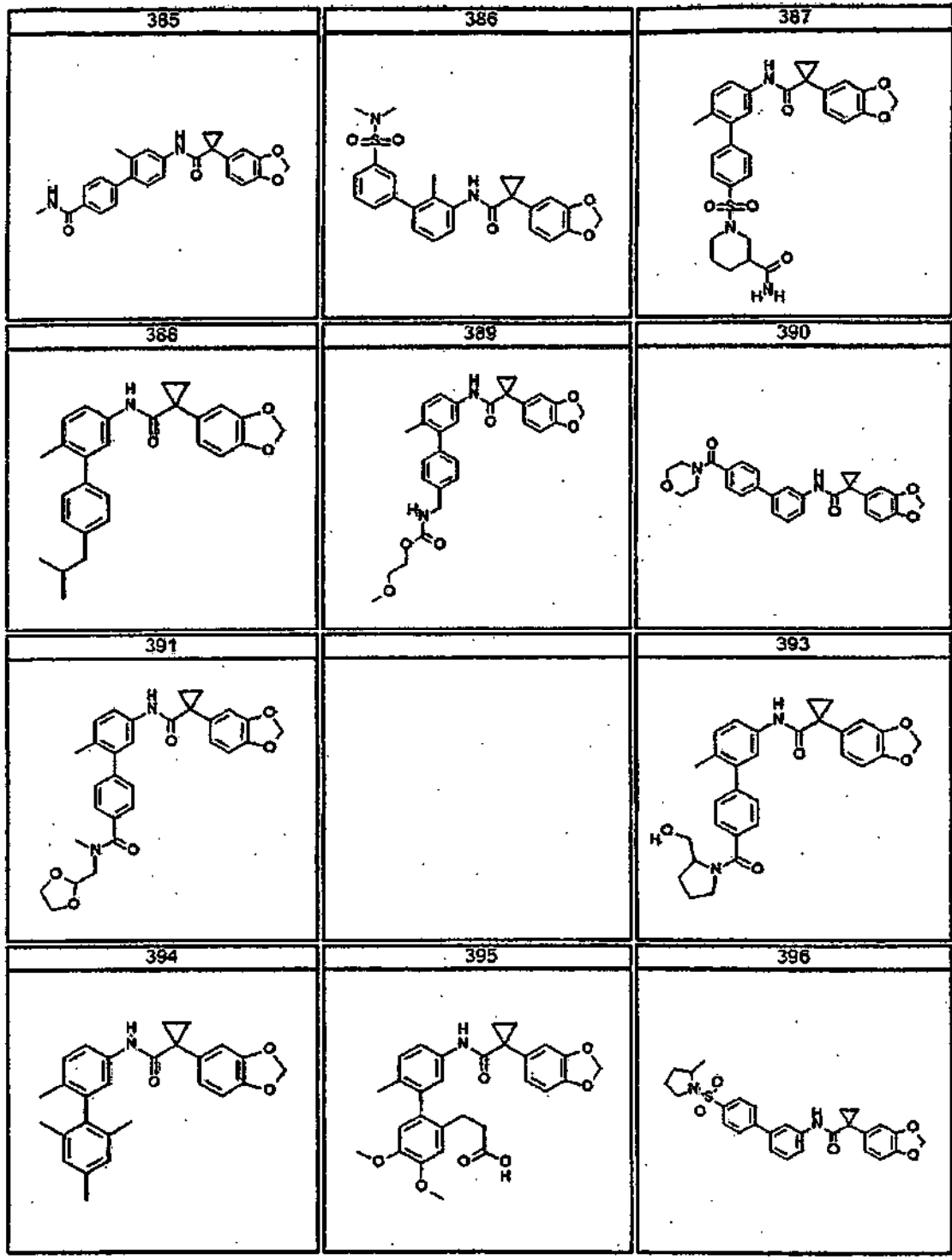


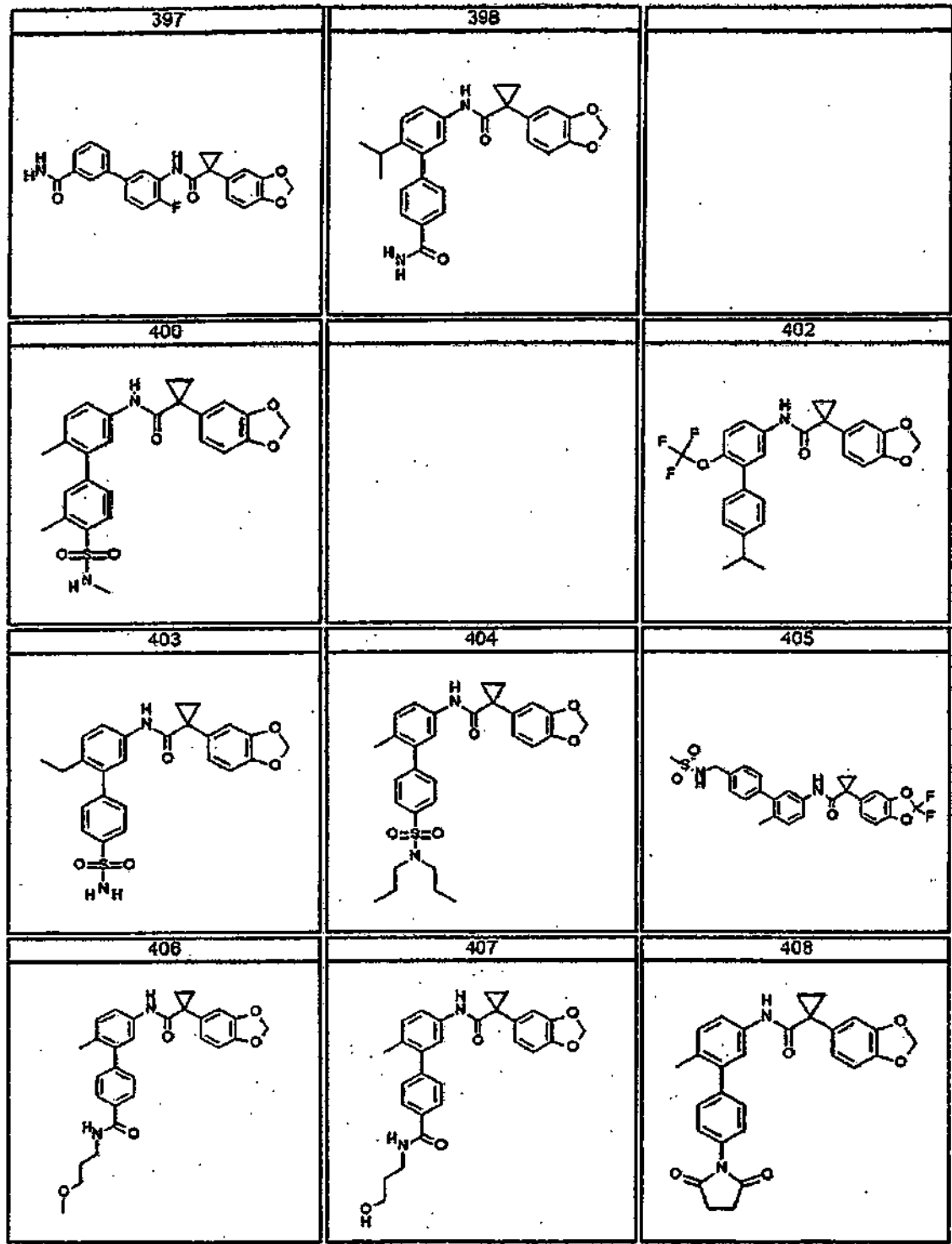


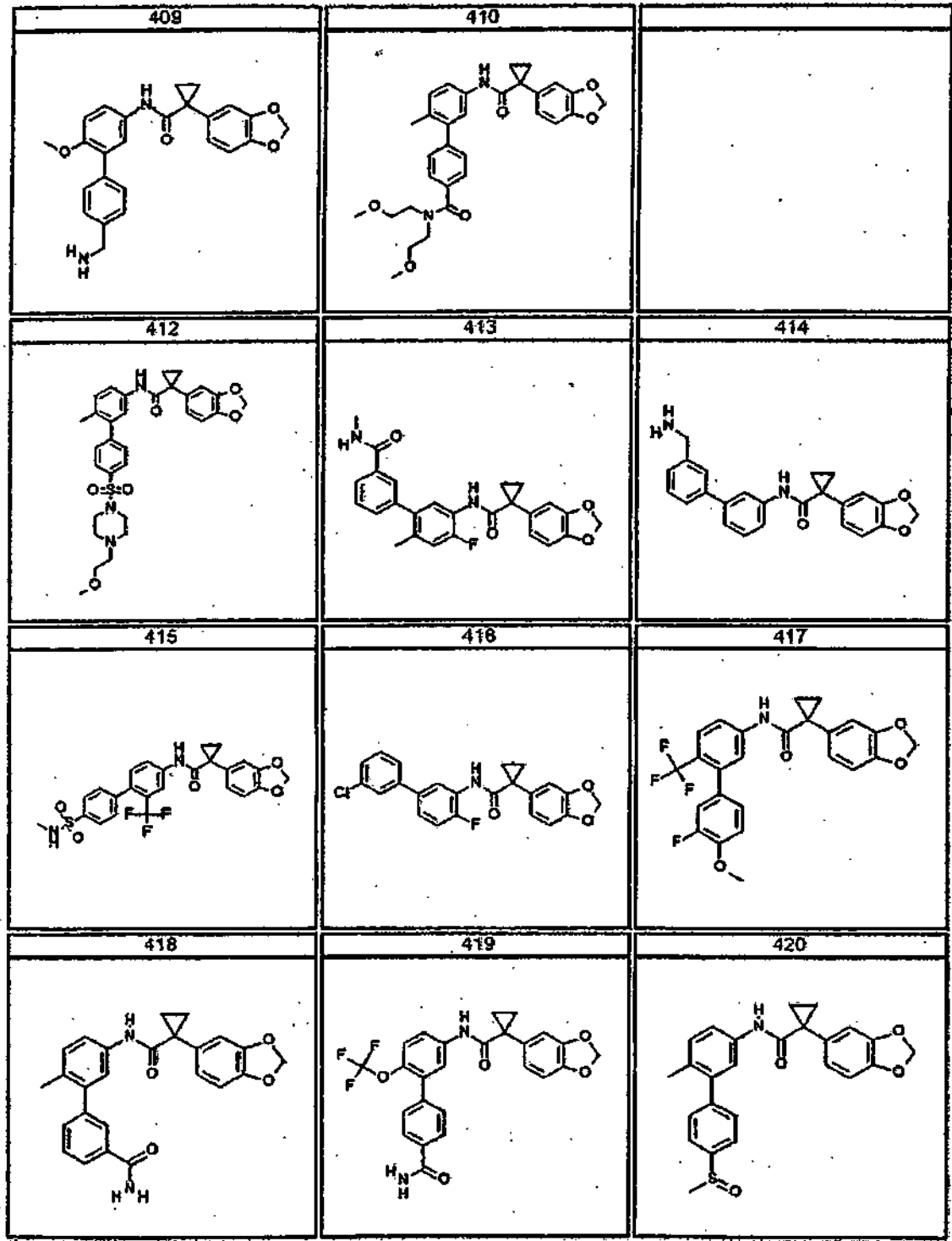


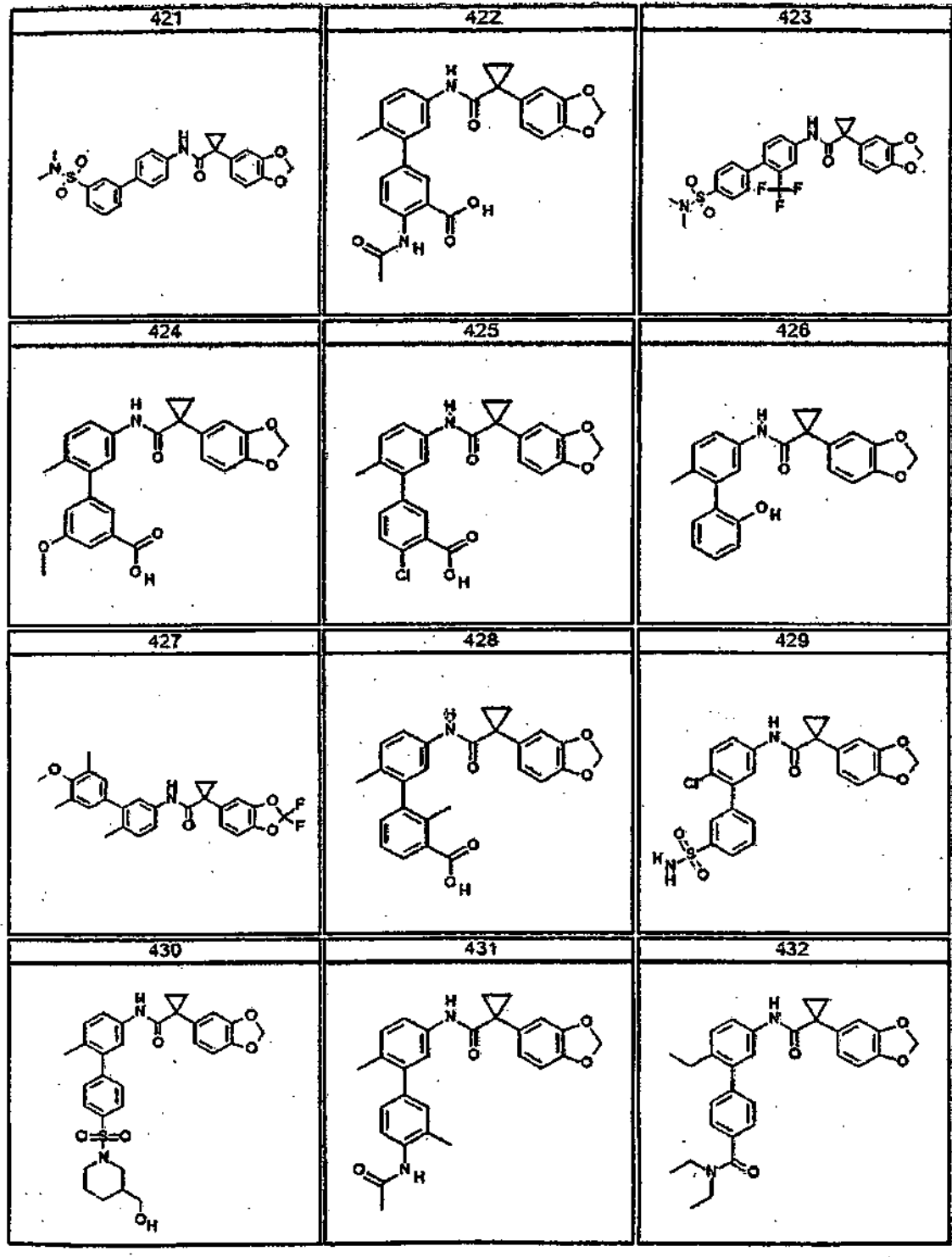




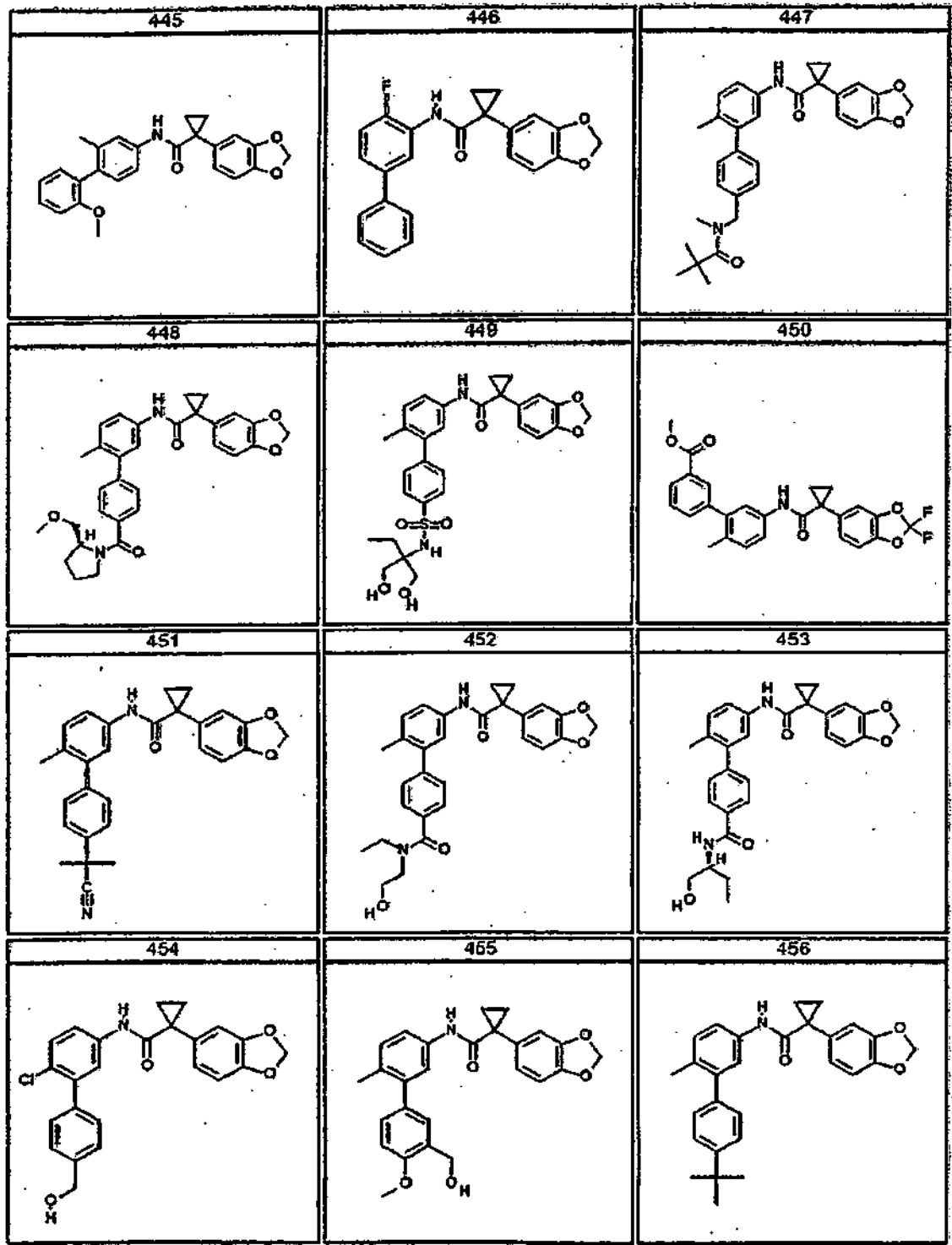


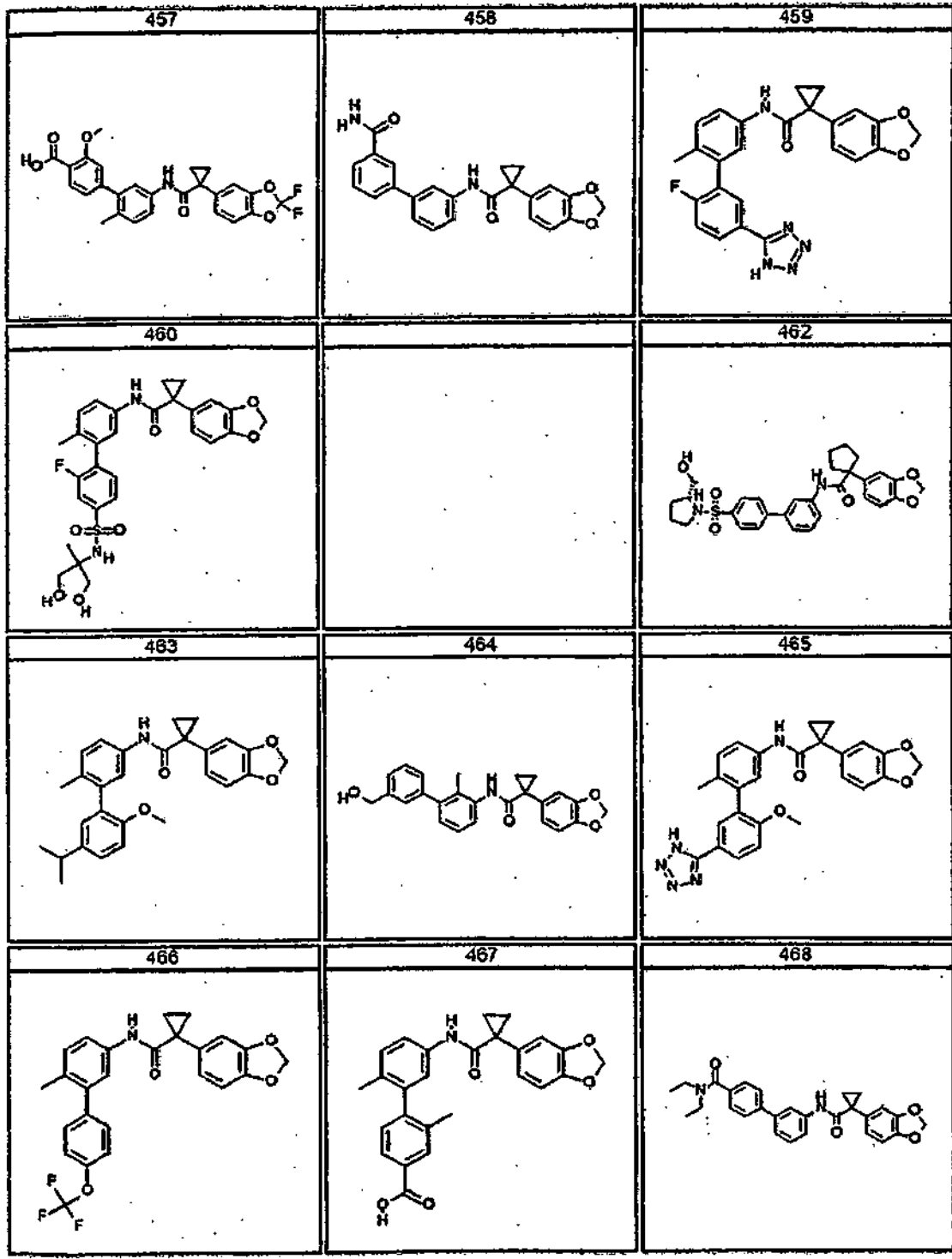


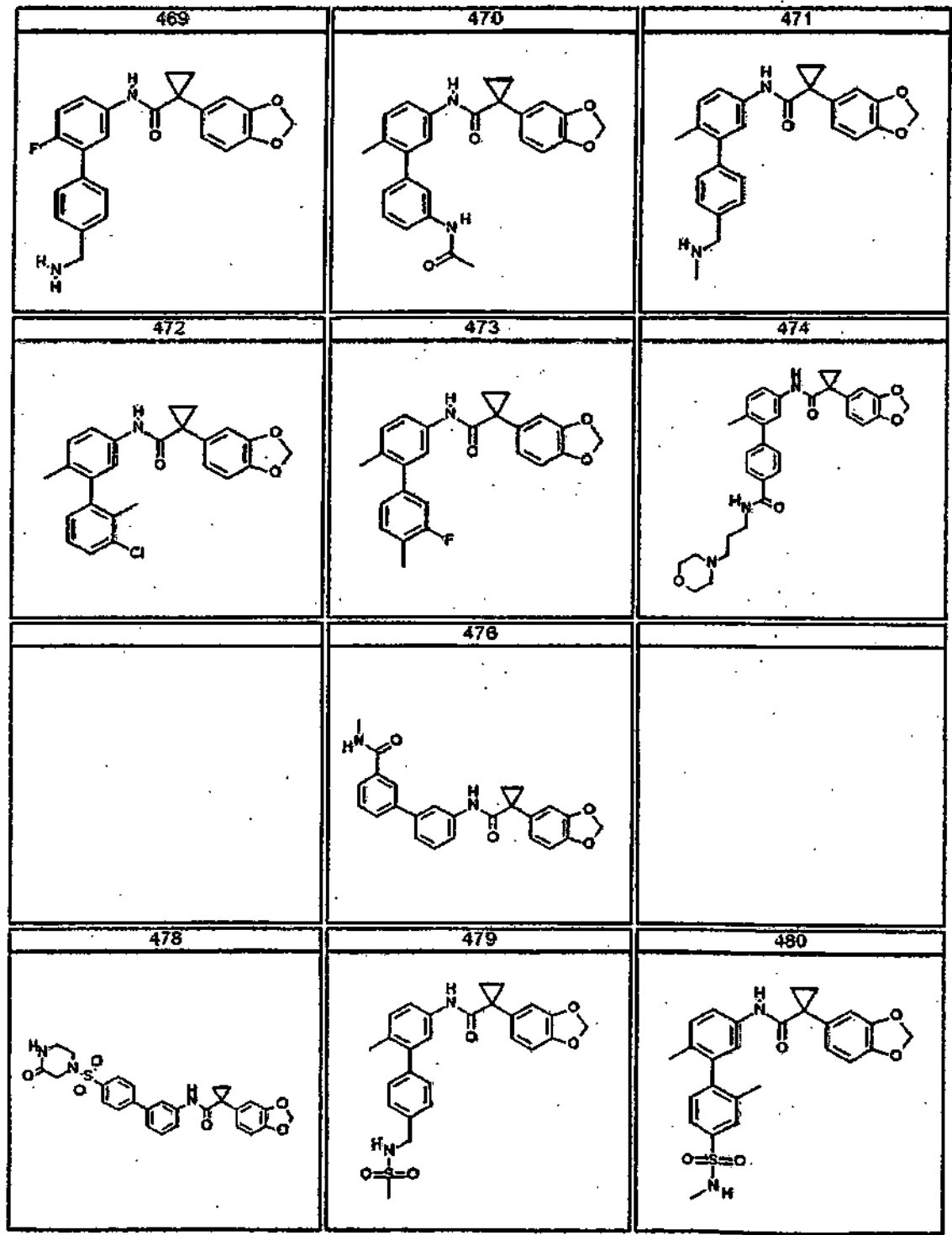


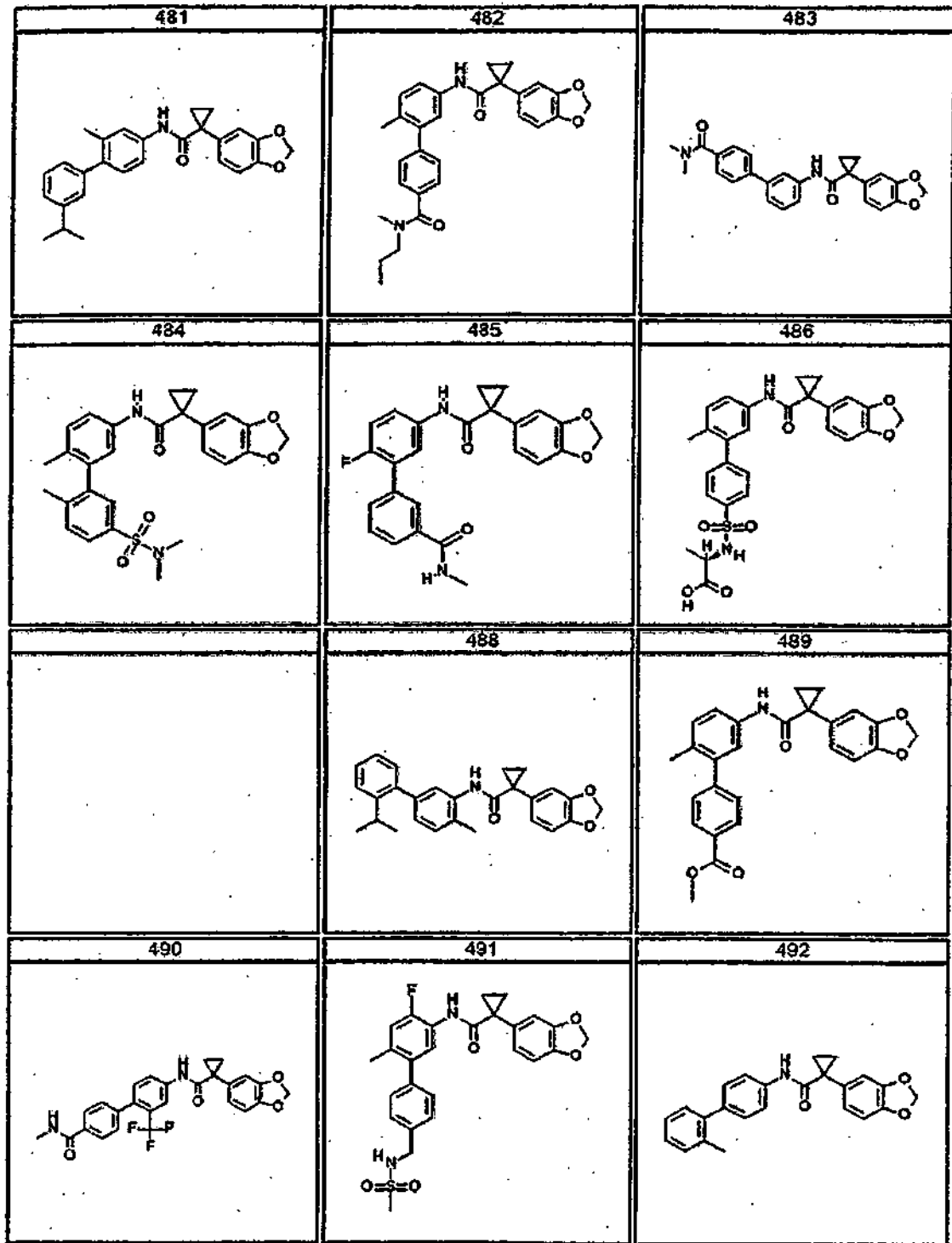


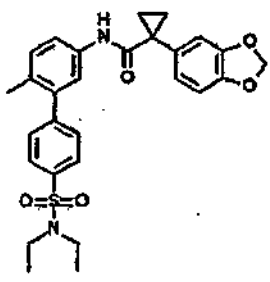
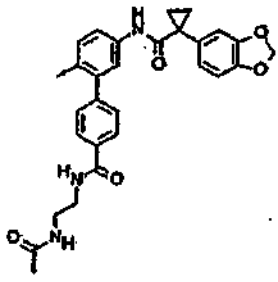
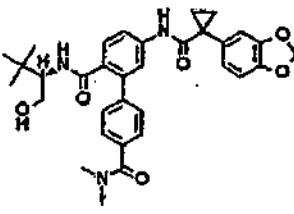
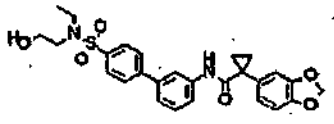
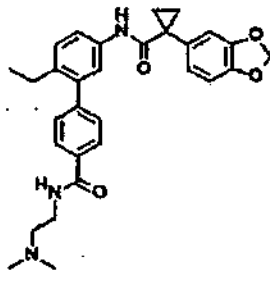
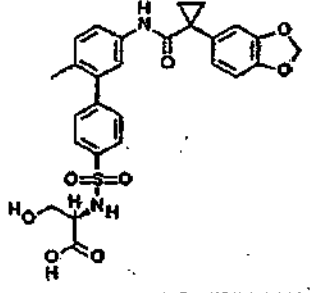
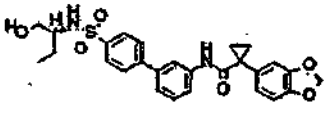
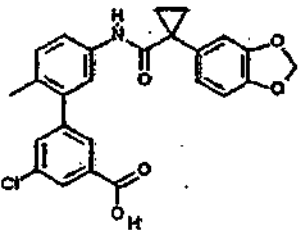
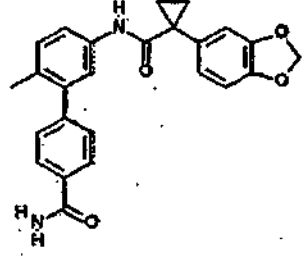
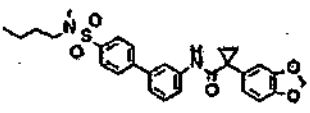
	434	435
	437	438
439	440	441
	443	444

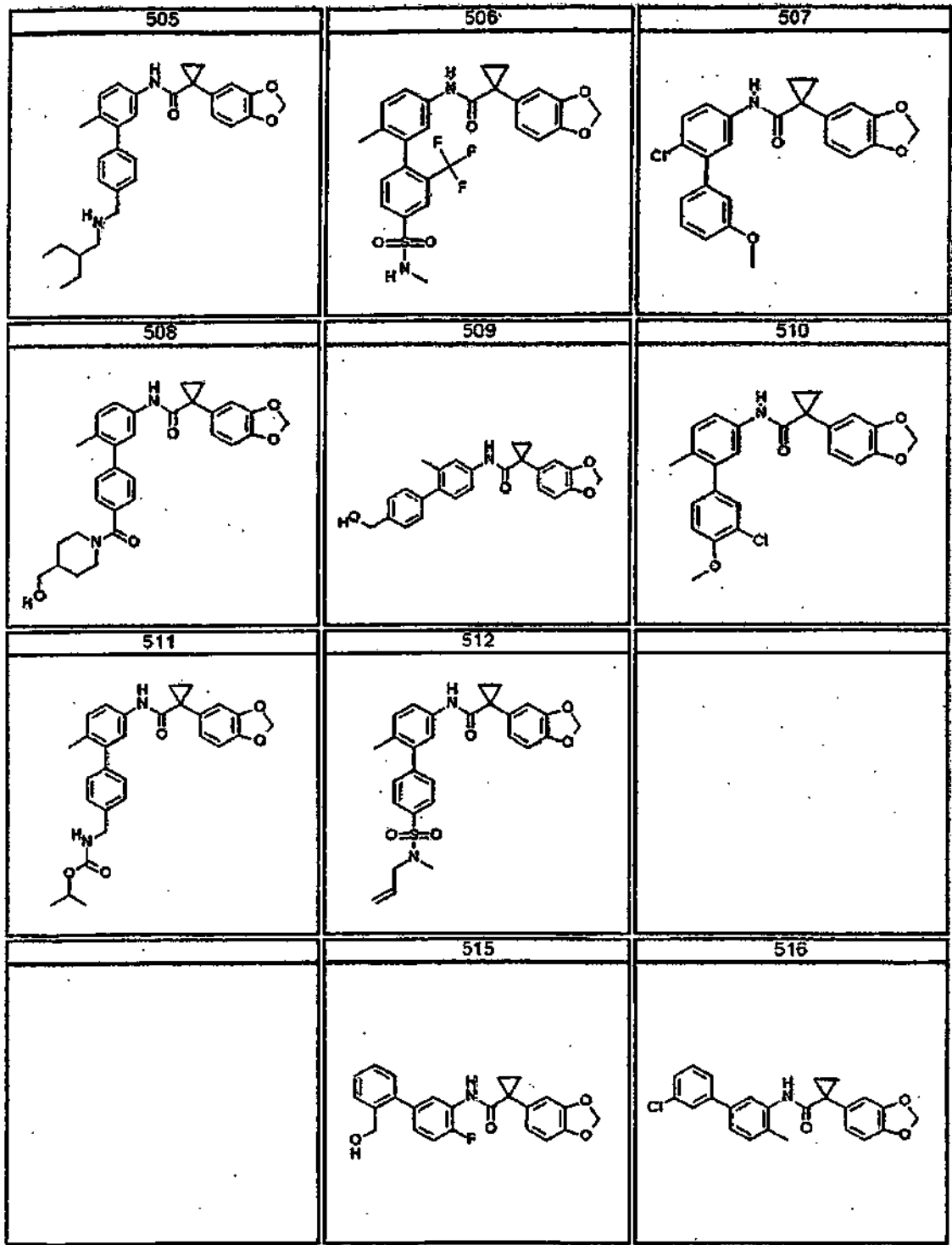


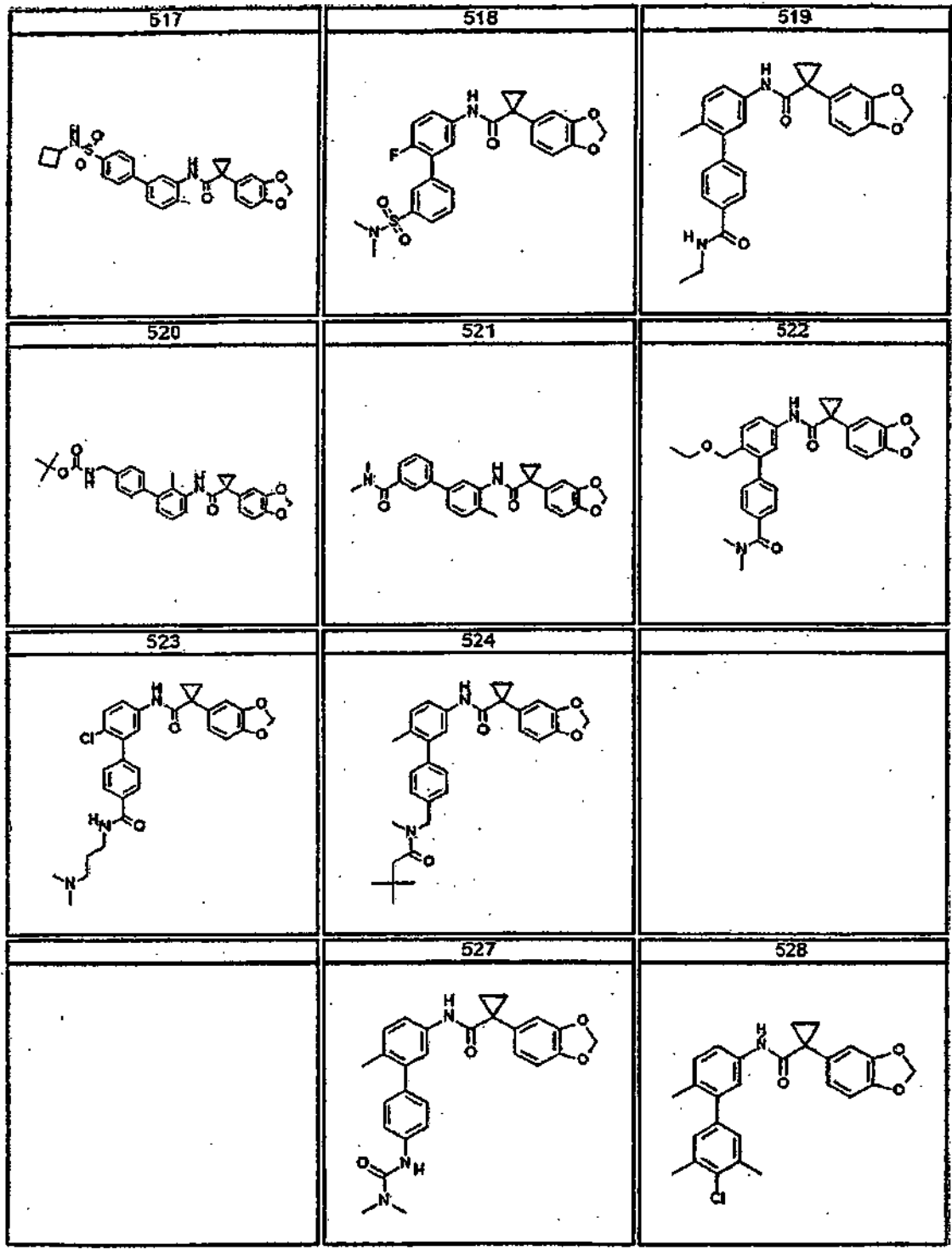


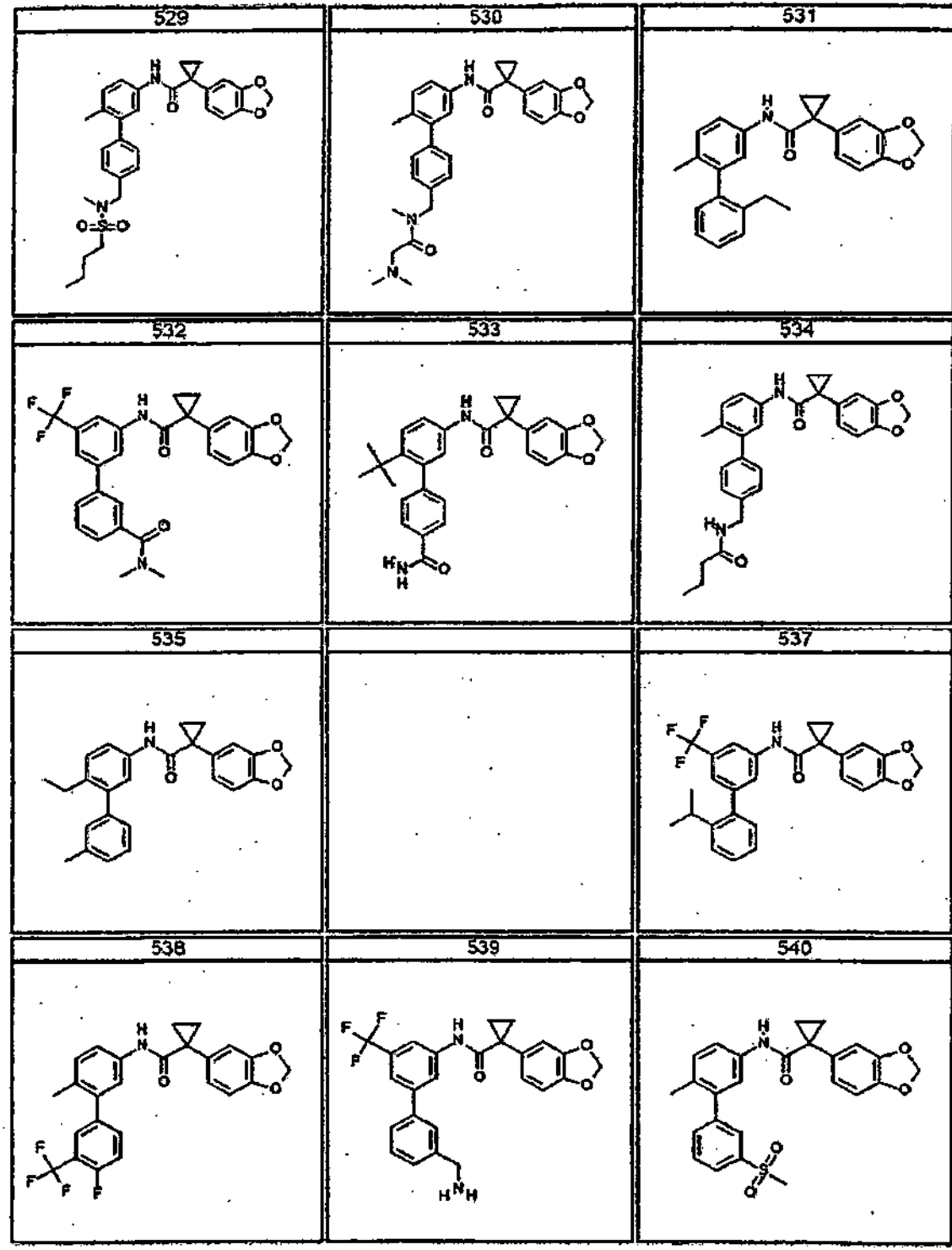


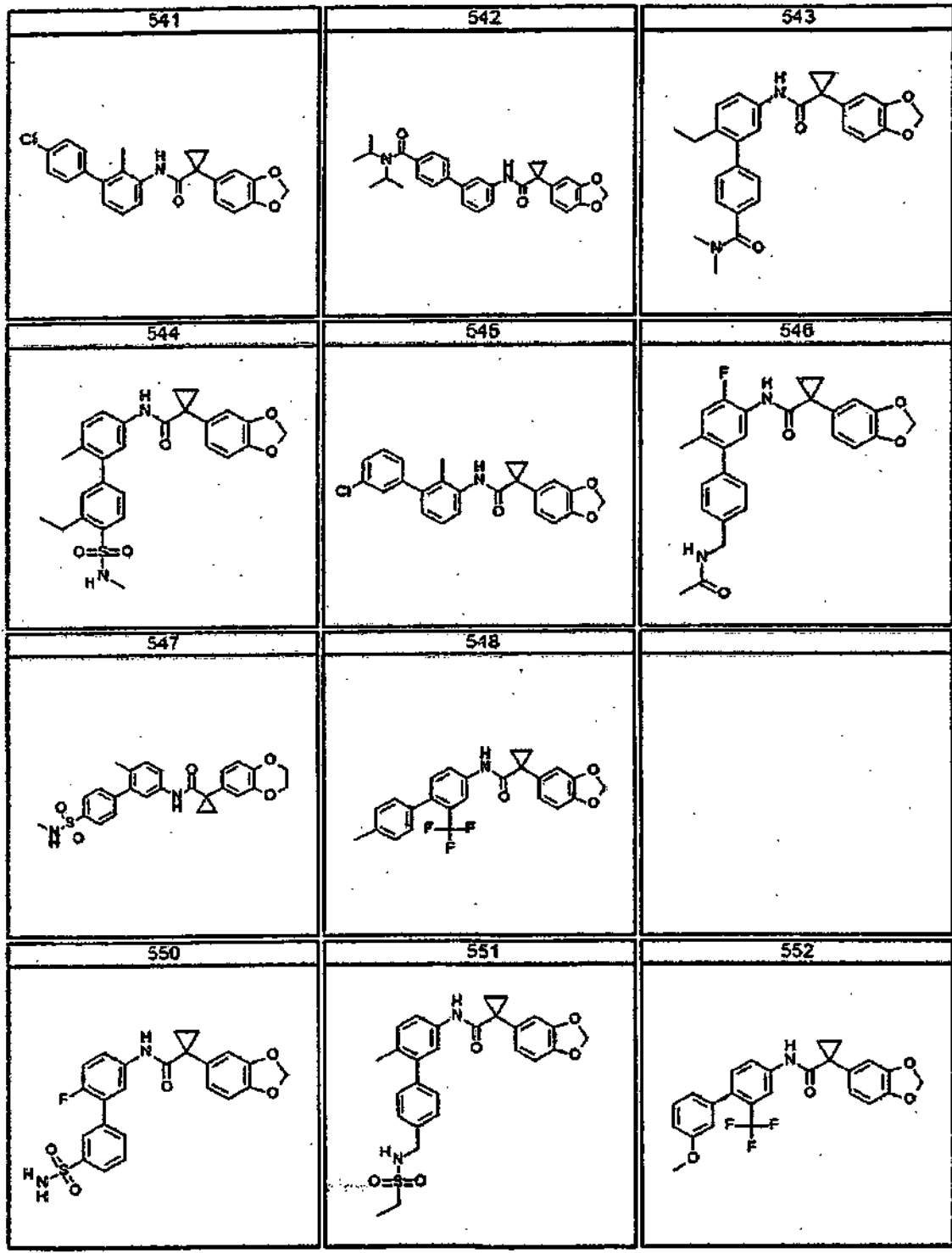


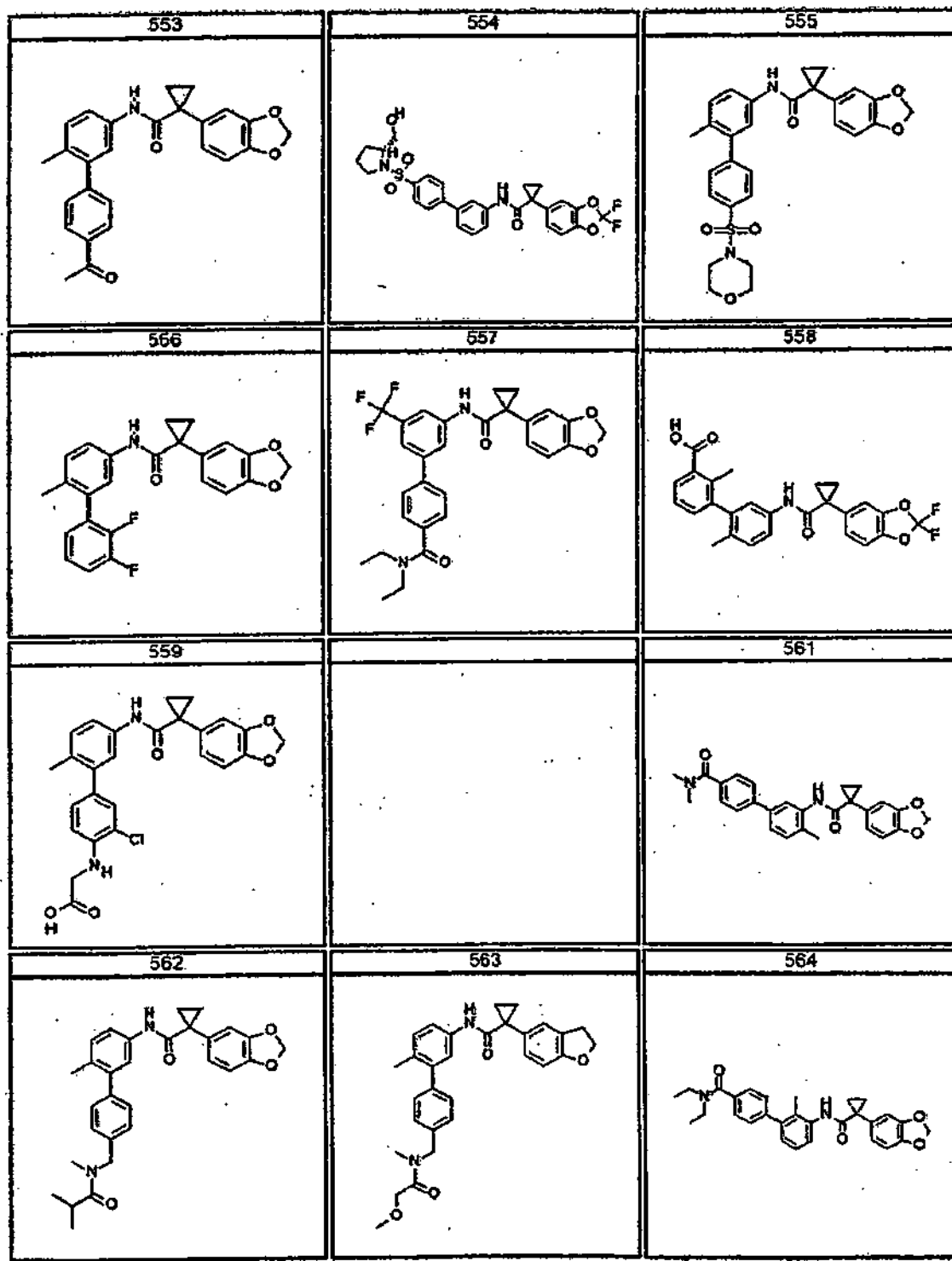
<p style="text-align: center;">493</p> 	<p style="text-align: center;">494</p> 	<p style="text-align: center;">495</p> 
<p style="text-align: center;">496</p> 	<p style="text-align: center;">497</p> 	
<p style="text-align: center;">499</p> 	<p style="text-align: center;">500</p> 	<p style="text-align: center;">501</p> 
<p style="text-align: center;">502</p> 	<p style="text-align: center;">503</p> 	

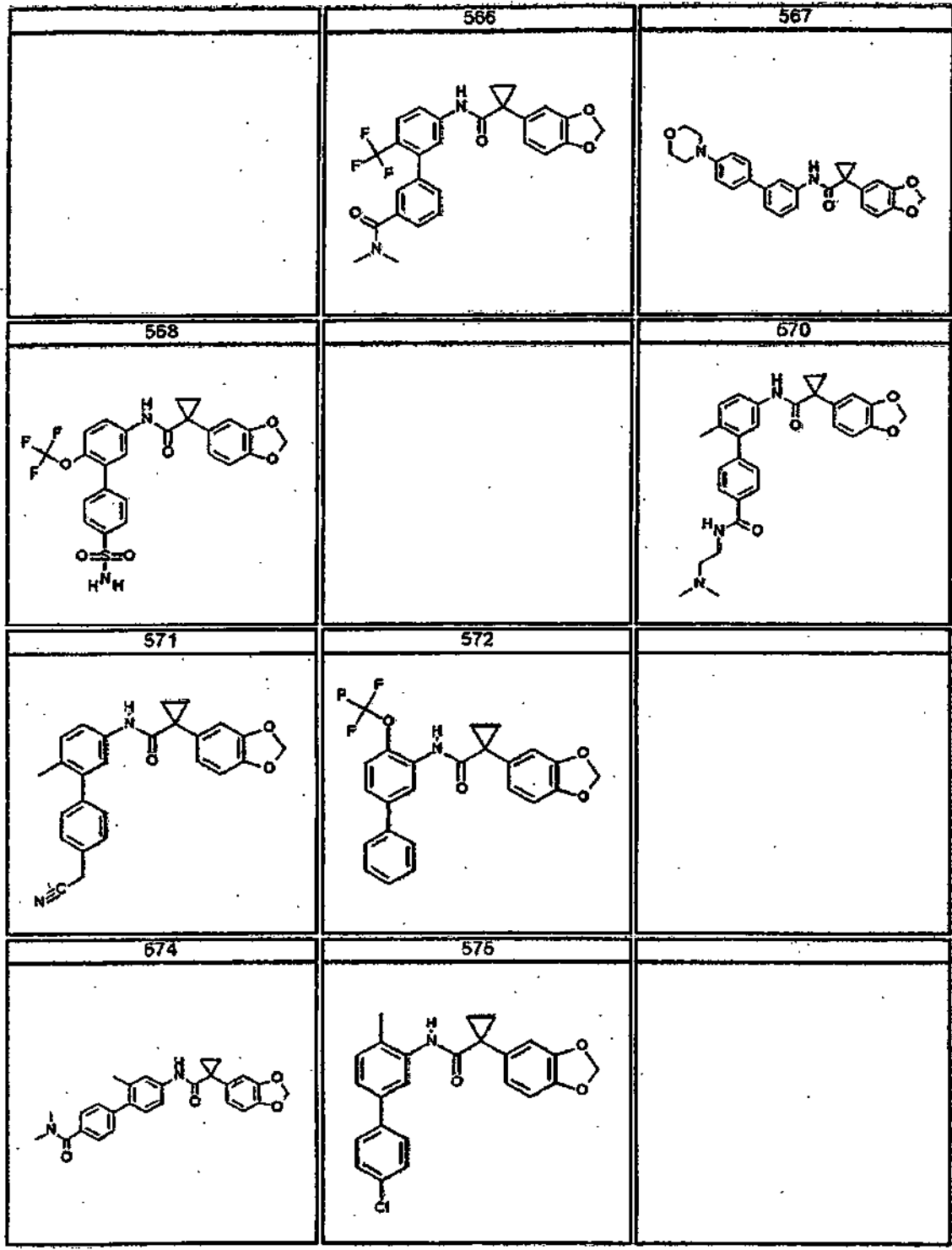


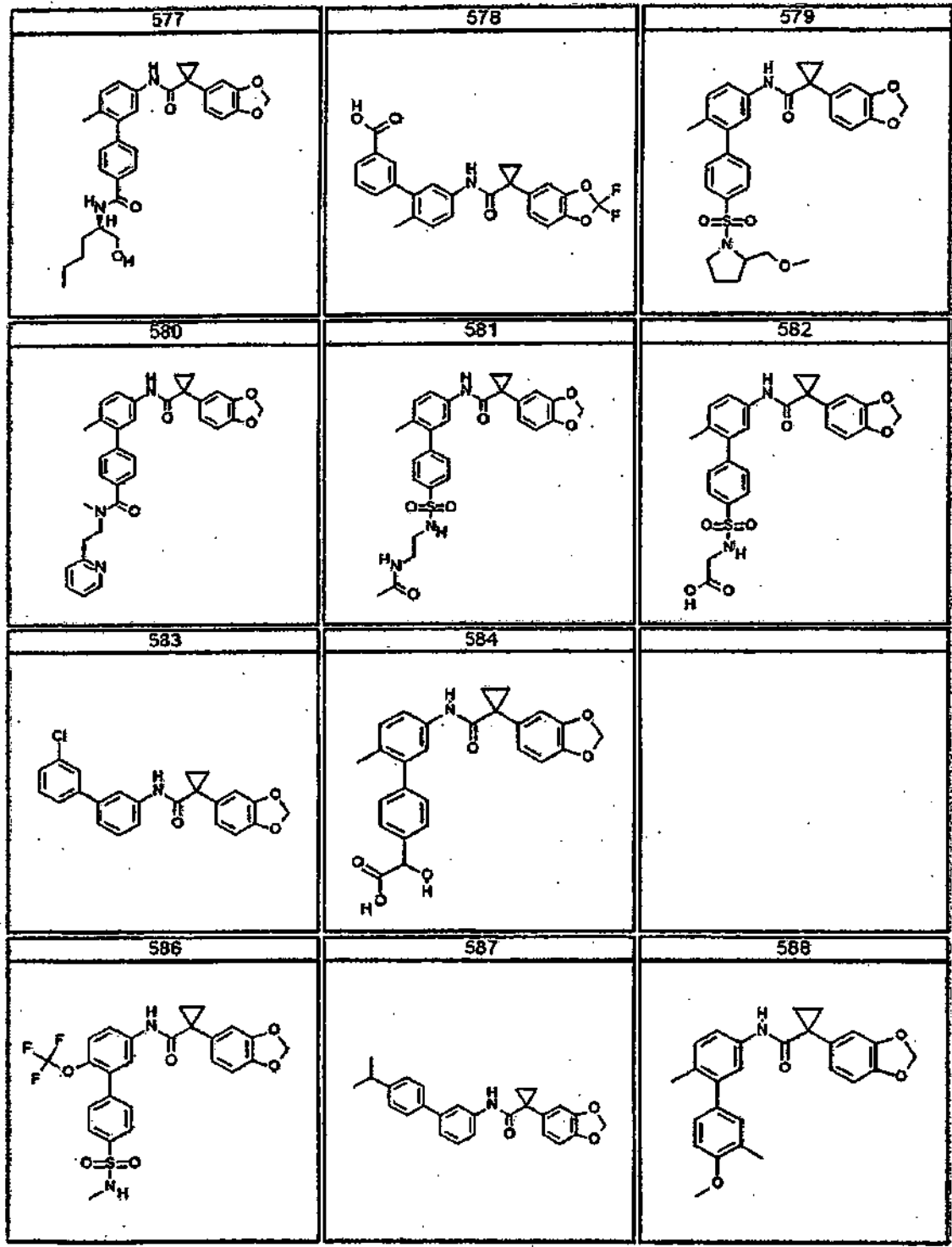


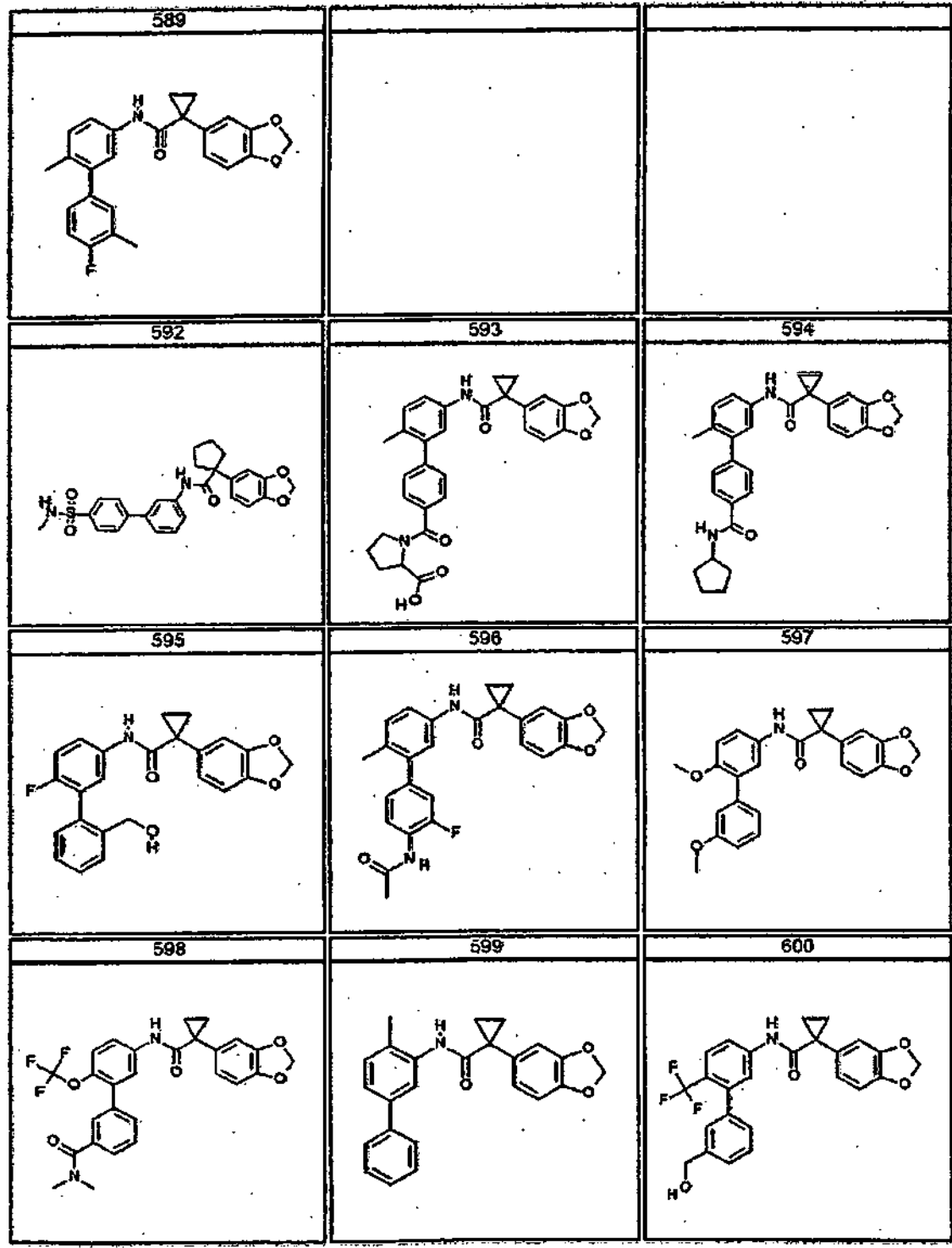


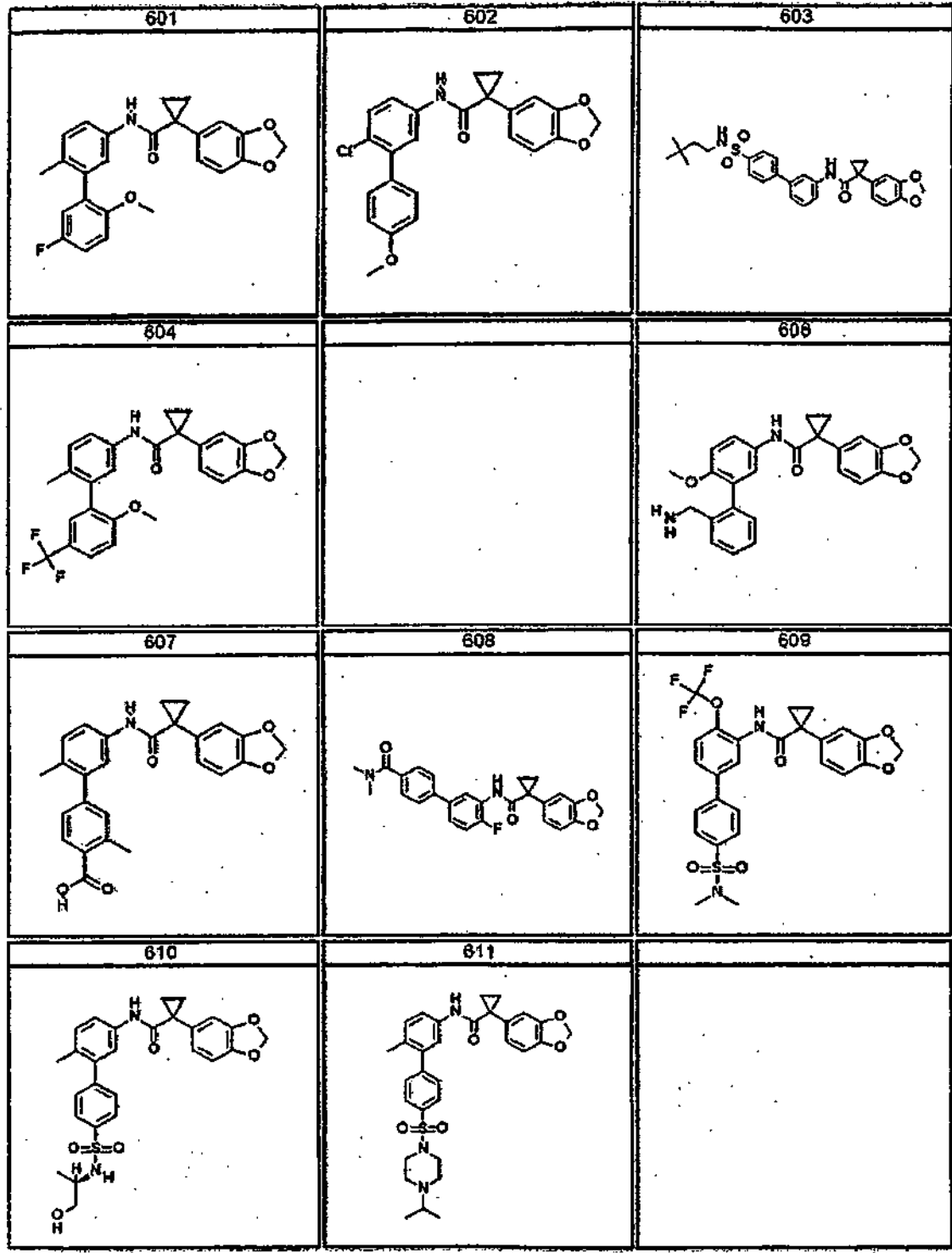


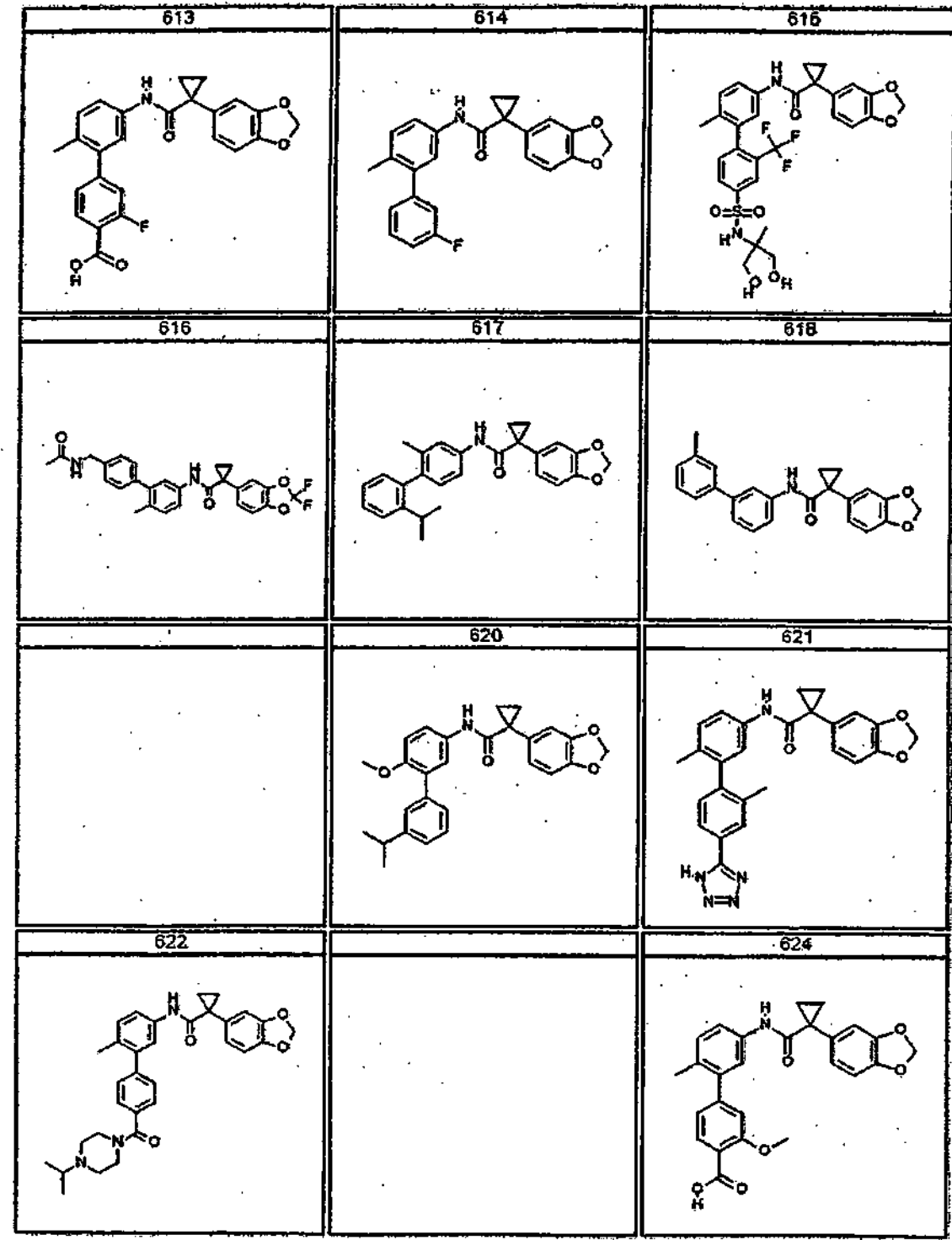


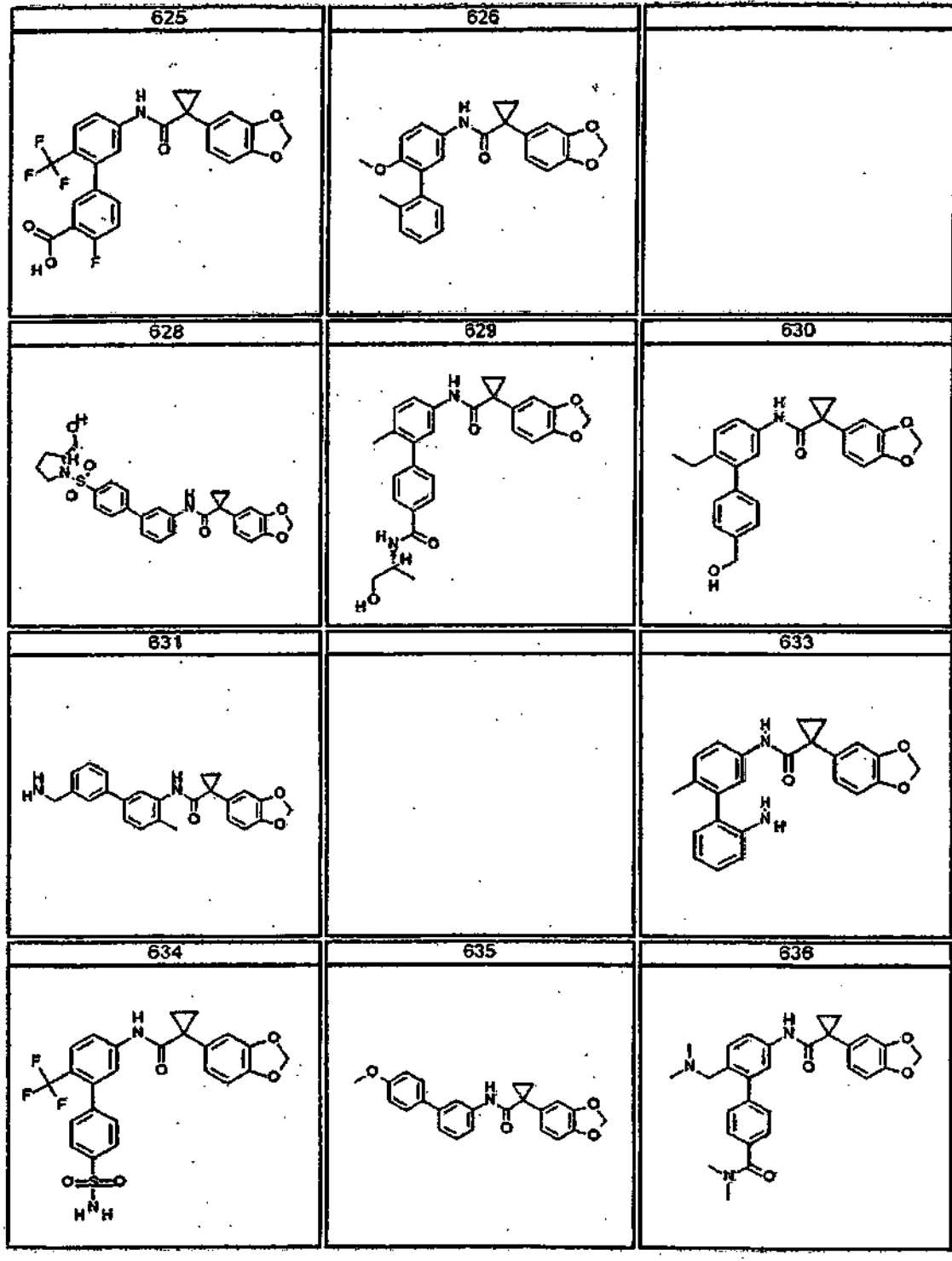


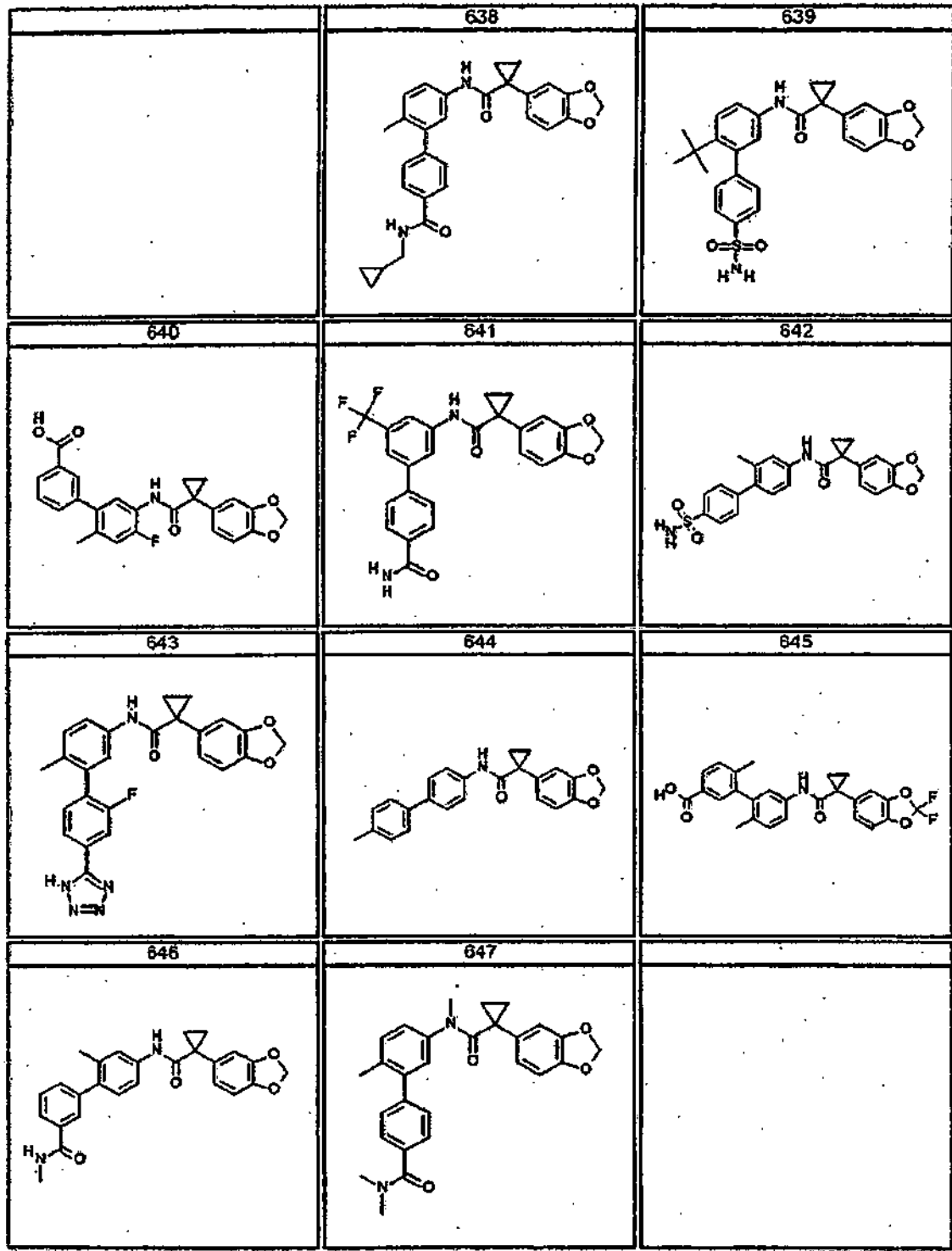




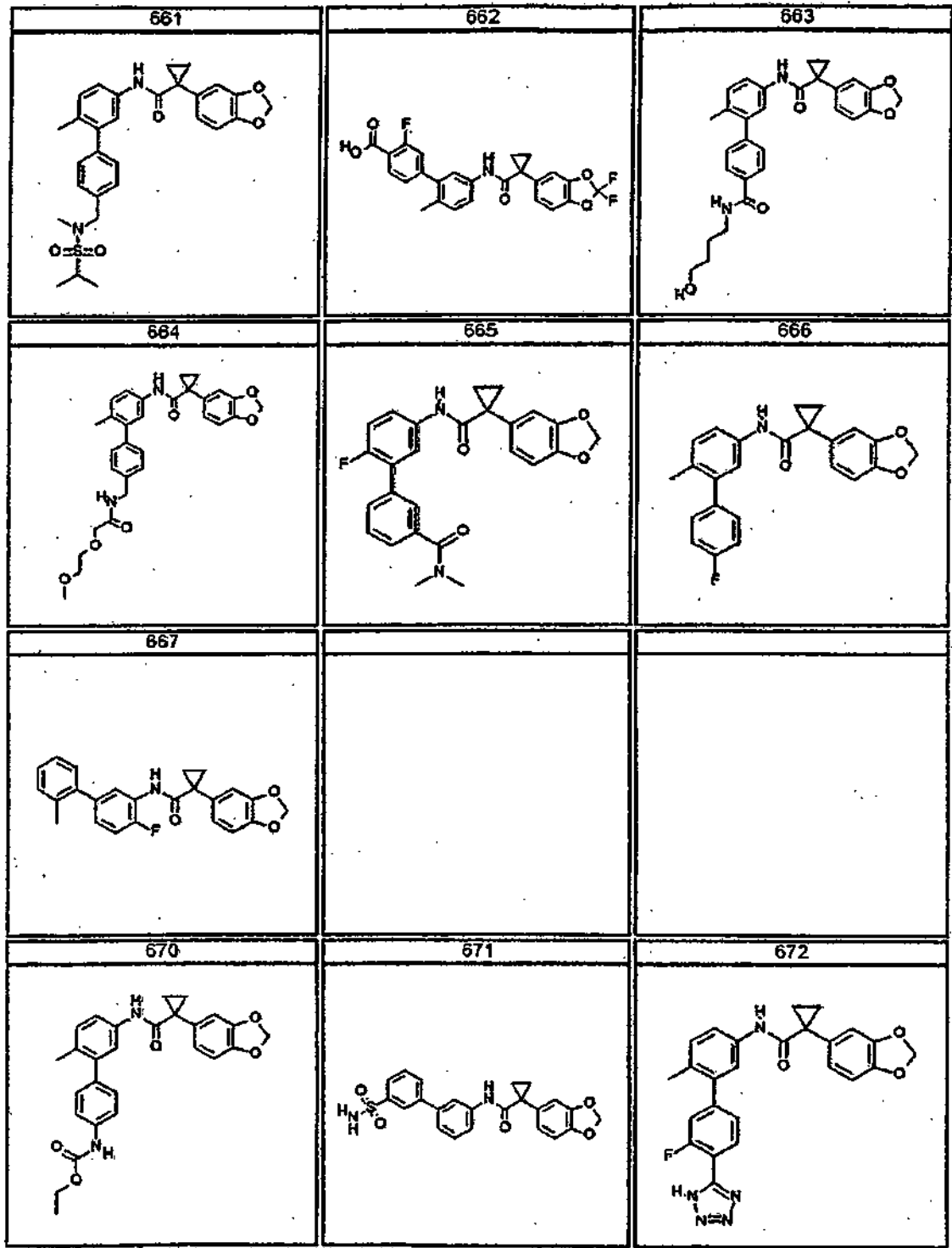




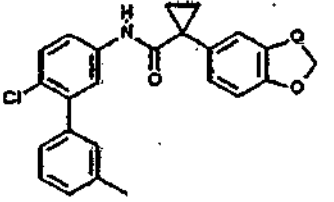
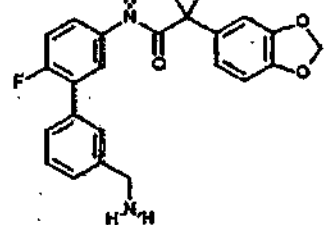
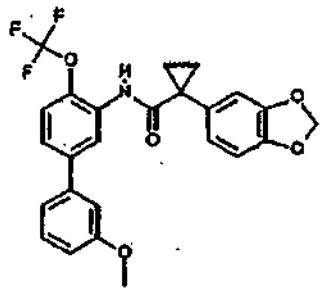
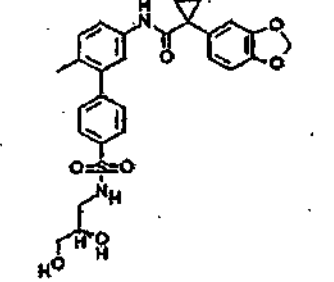
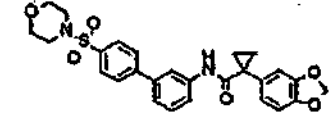
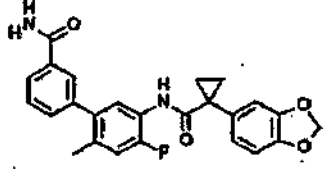
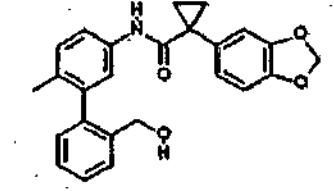
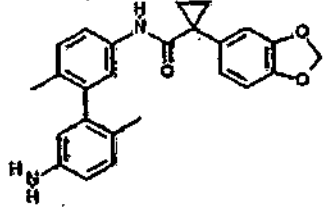
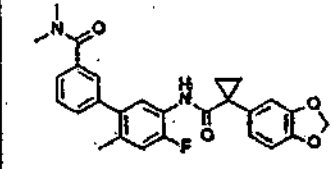


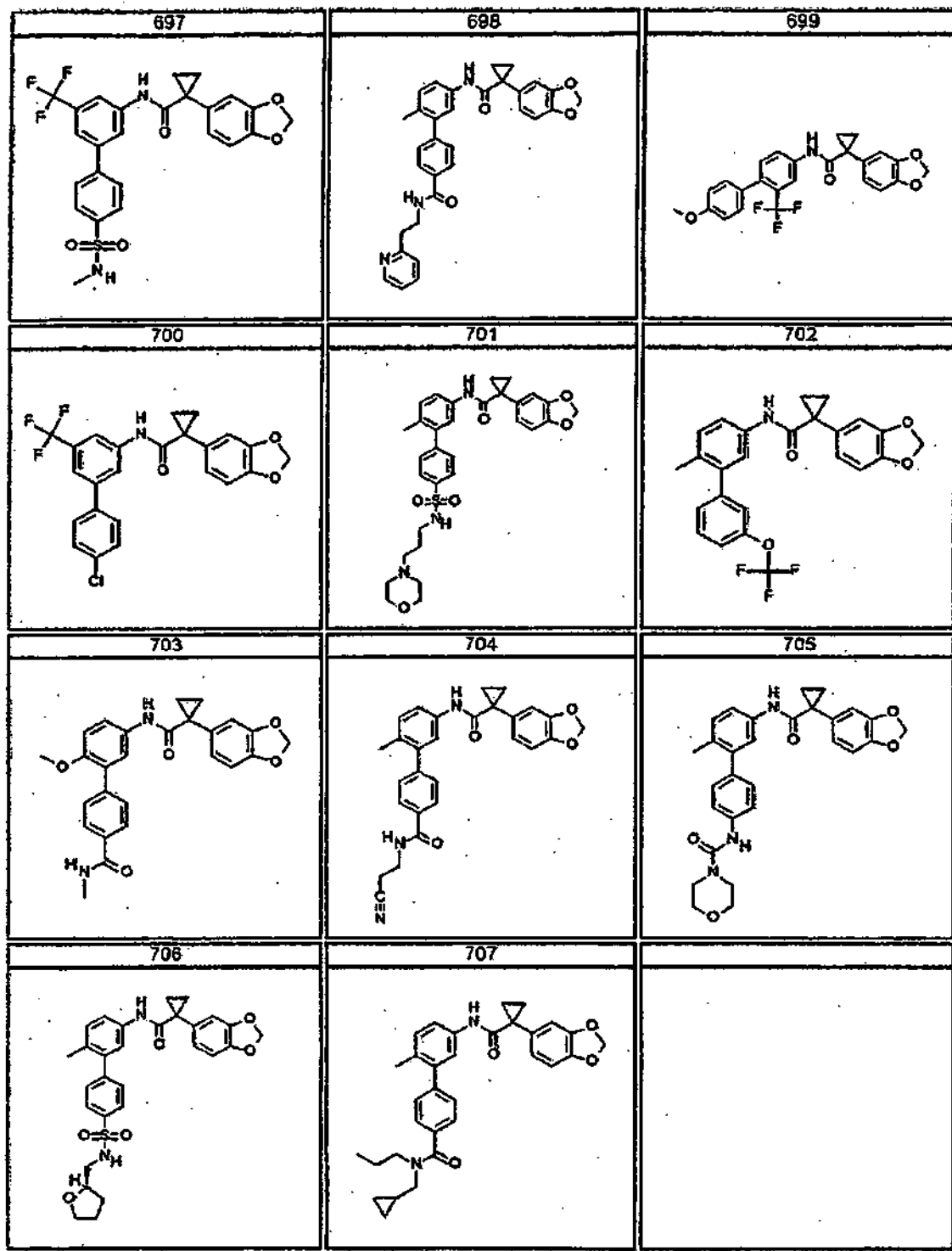


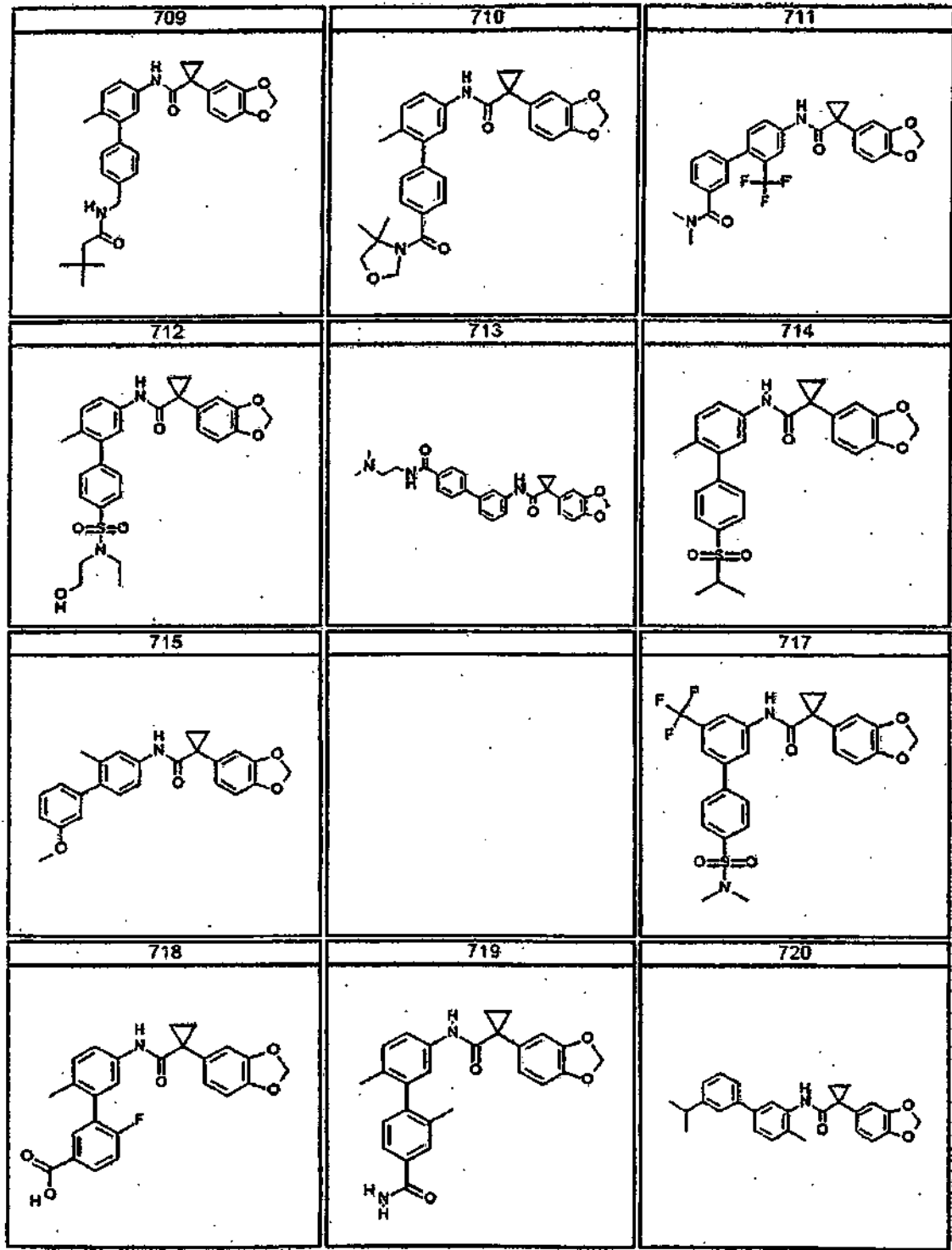
		<p>651</p>
<p>652</p>		<p>654</p>
<p>655</p>	<p>656</p>	
<p>658</p>	<p>659</p>	

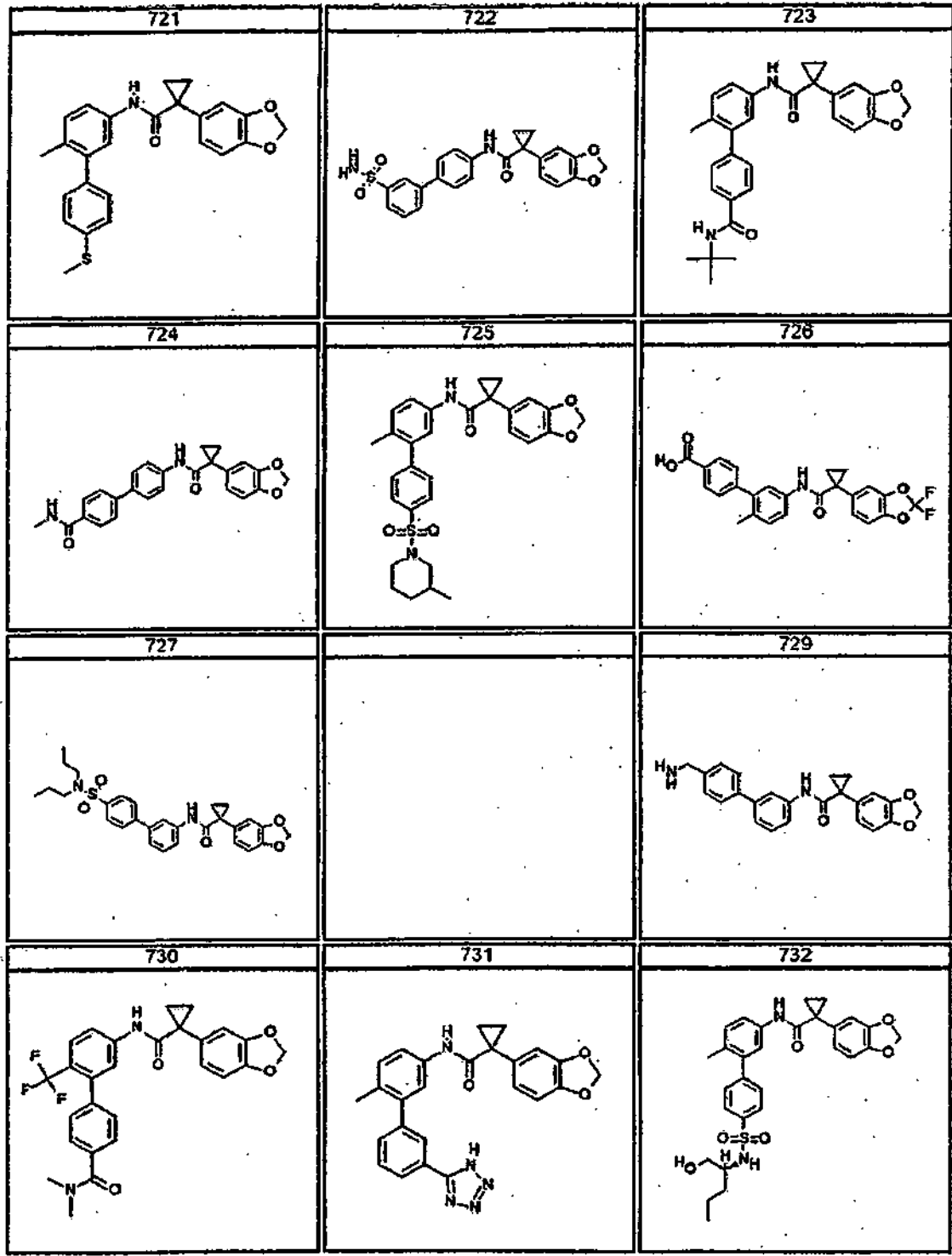


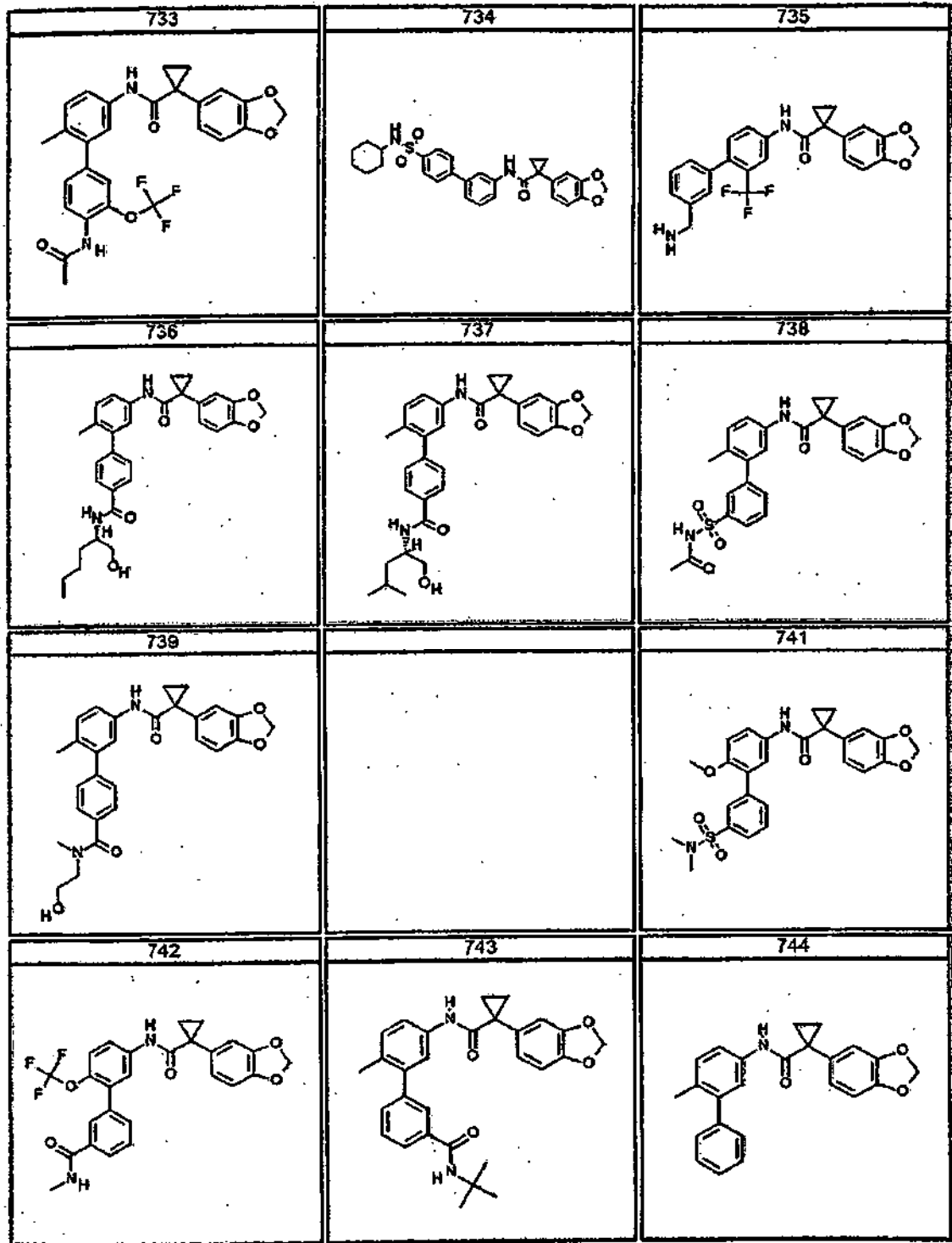
		<p>675</p>
<p>676</p>	<p>677</p>	<p>678</p>
<p>679</p>	<p>680</p>	<p>681</p>
<p>682</p>	<p>683</p>	<p>684</p>

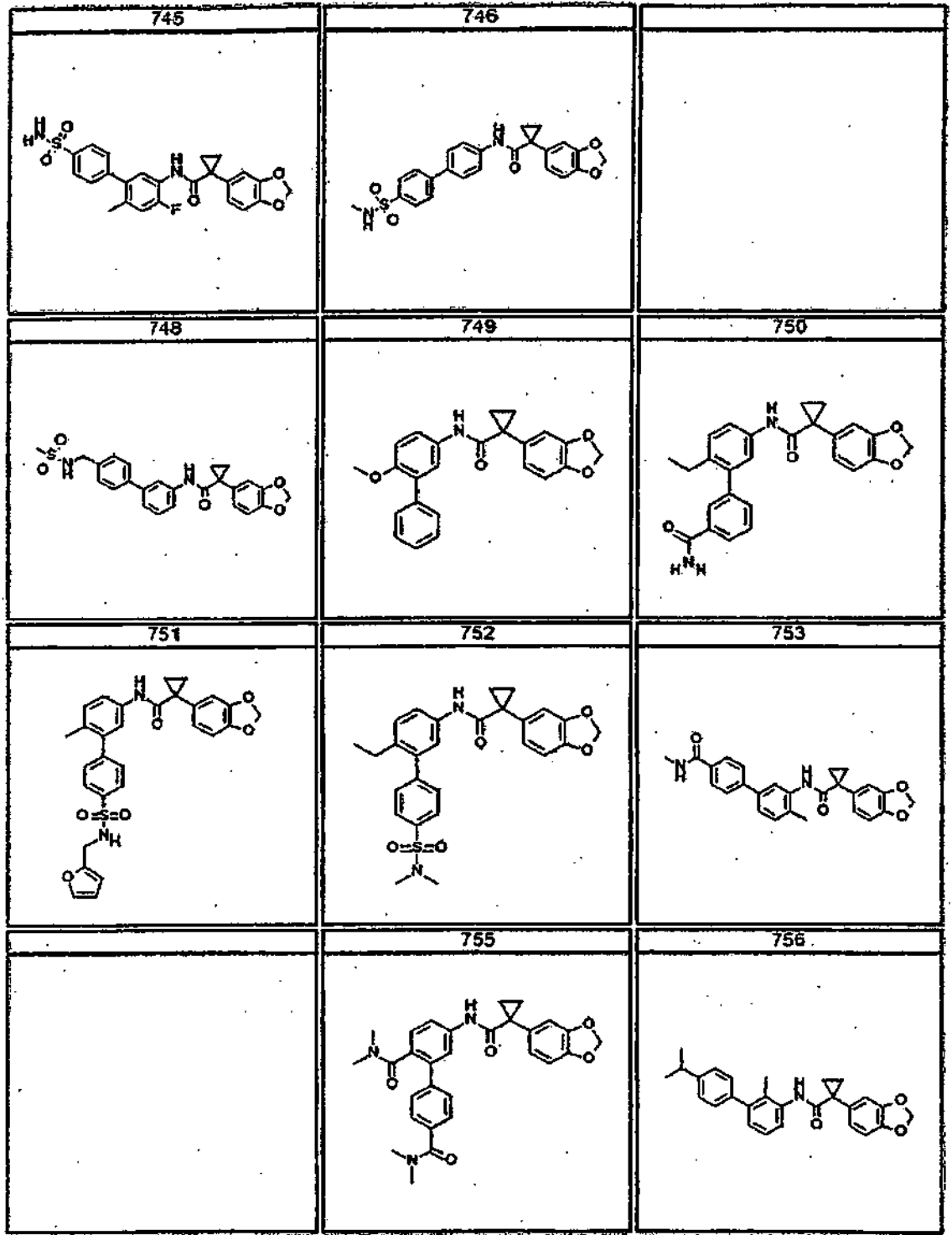
<p style="text-align: center;">685</p> 	<p style="text-align: center;">686</p> 	<p style="text-align: center;">687</p> 
<p style="text-align: center;">688</p> 	<p style="text-align: center;">689</p> 	<p style="text-align: center;">690</p> 
		<p style="text-align: center;">693</p> 
<p style="text-align: center;">694</p> 	<p style="text-align: center;">695</p> 	

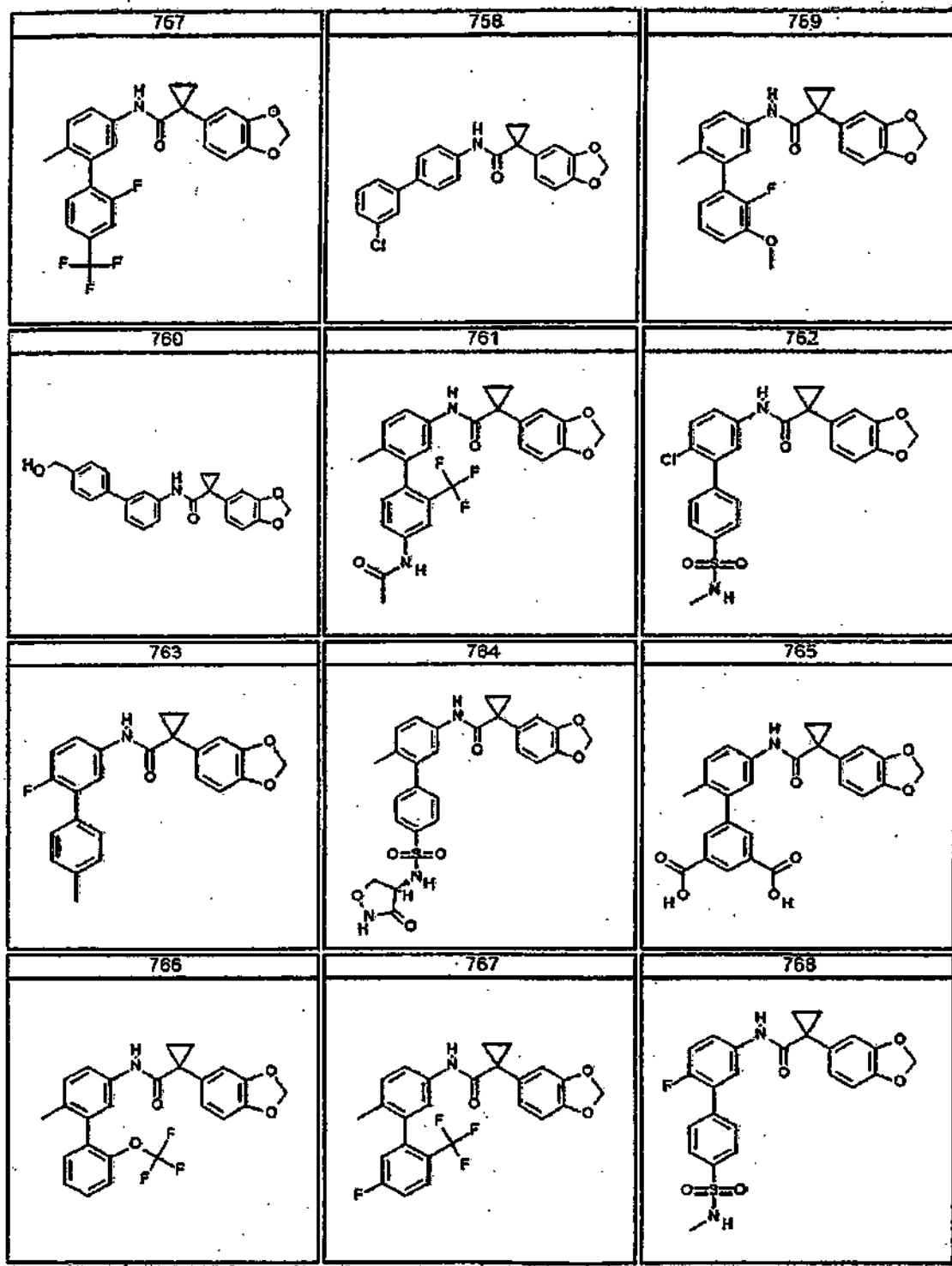


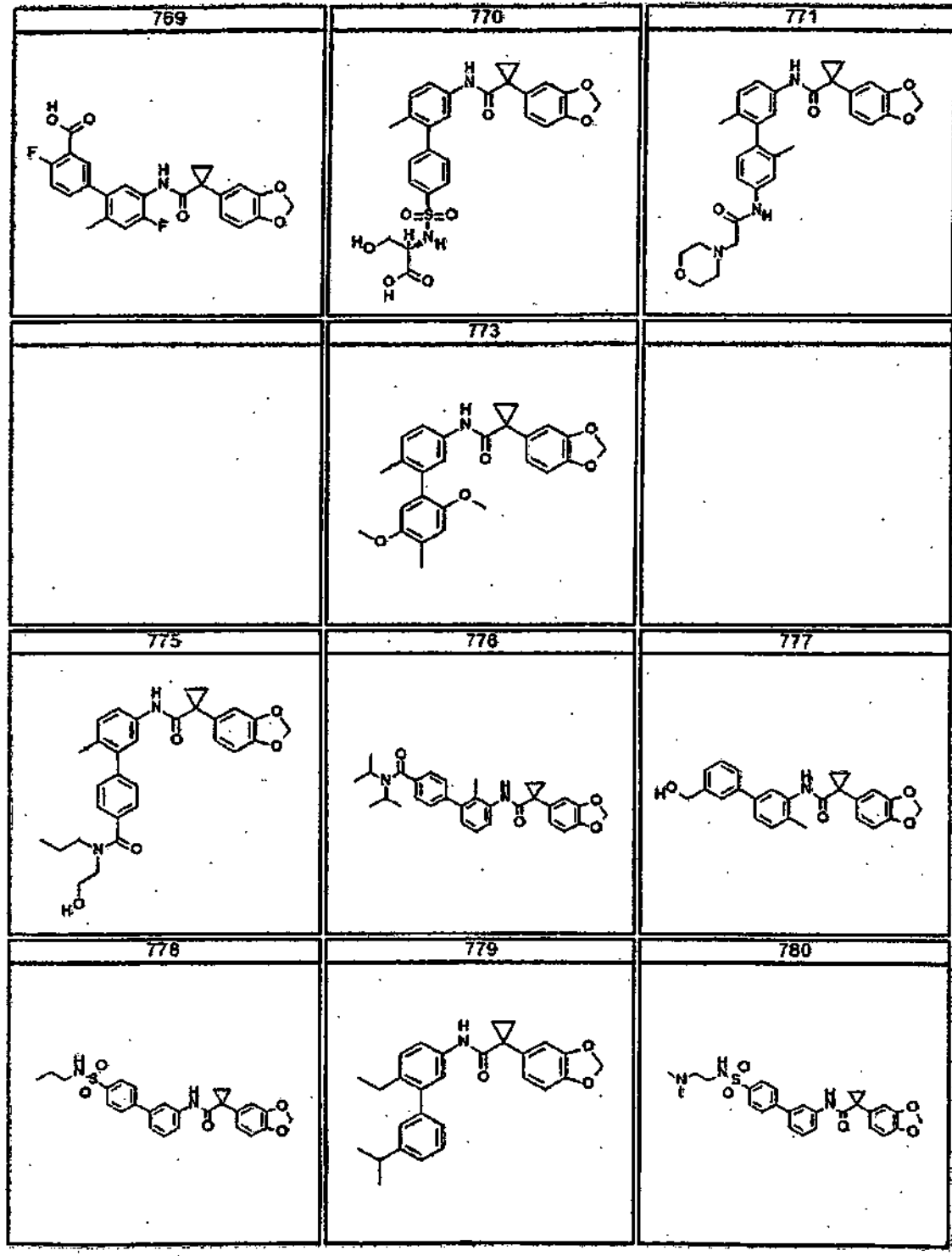


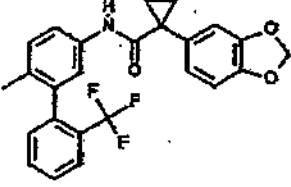
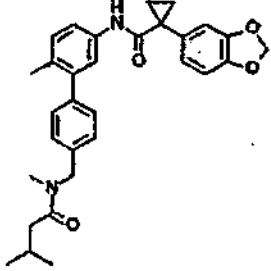
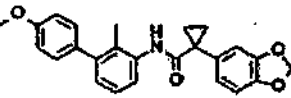
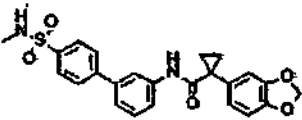
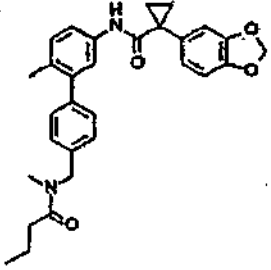
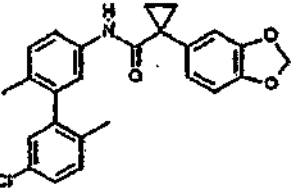
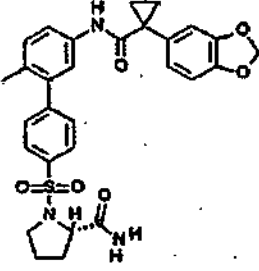
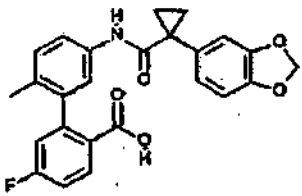
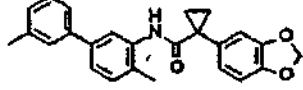


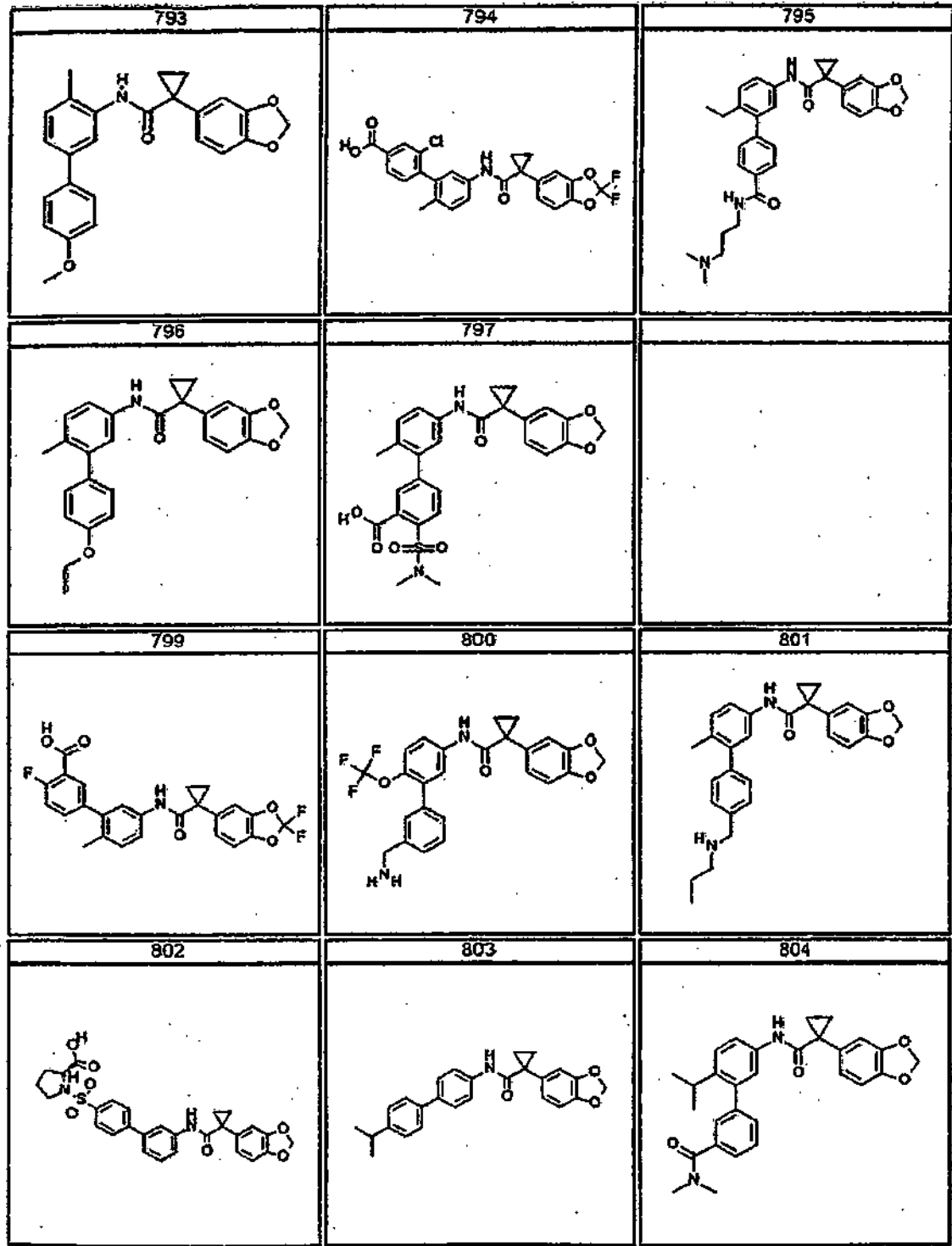


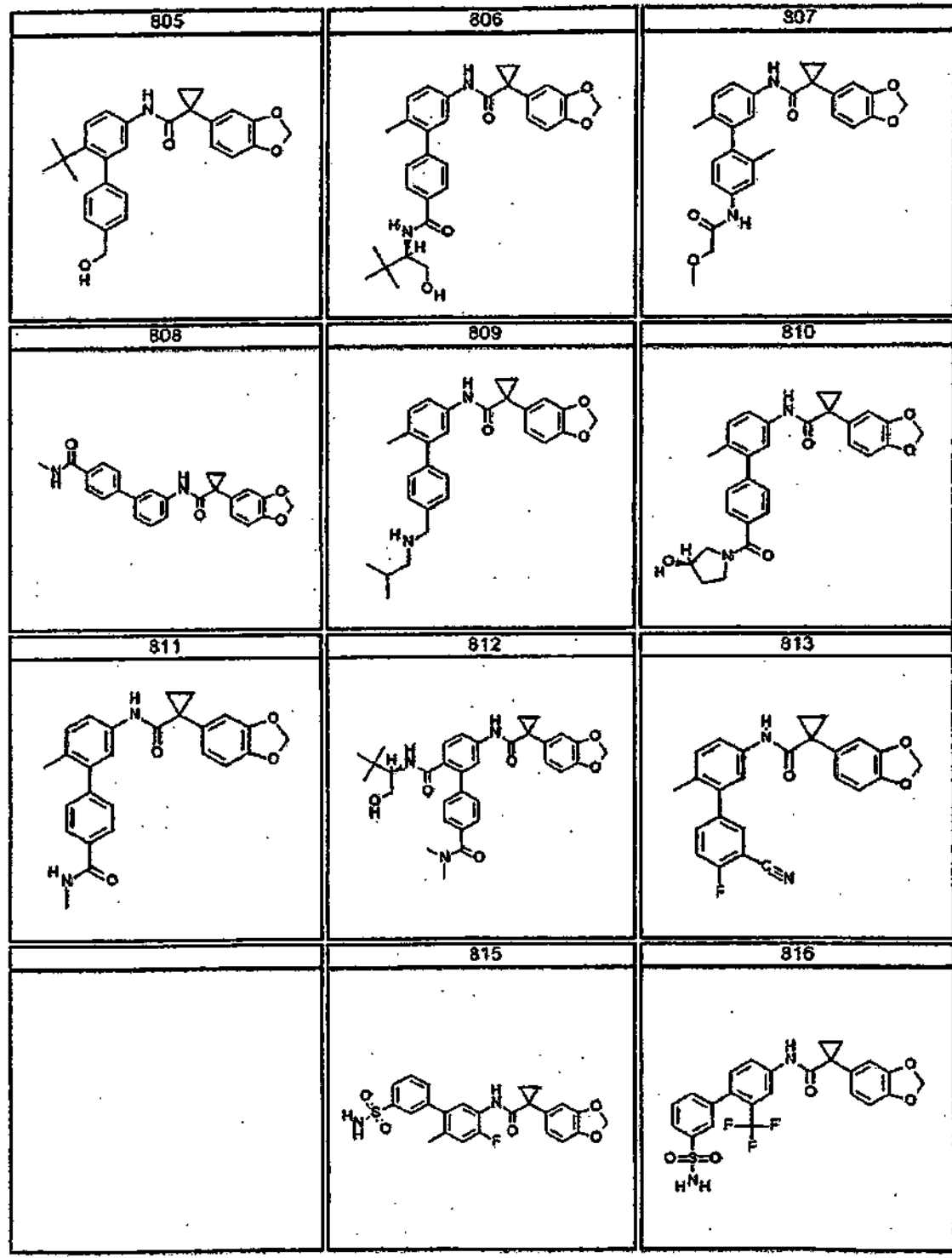




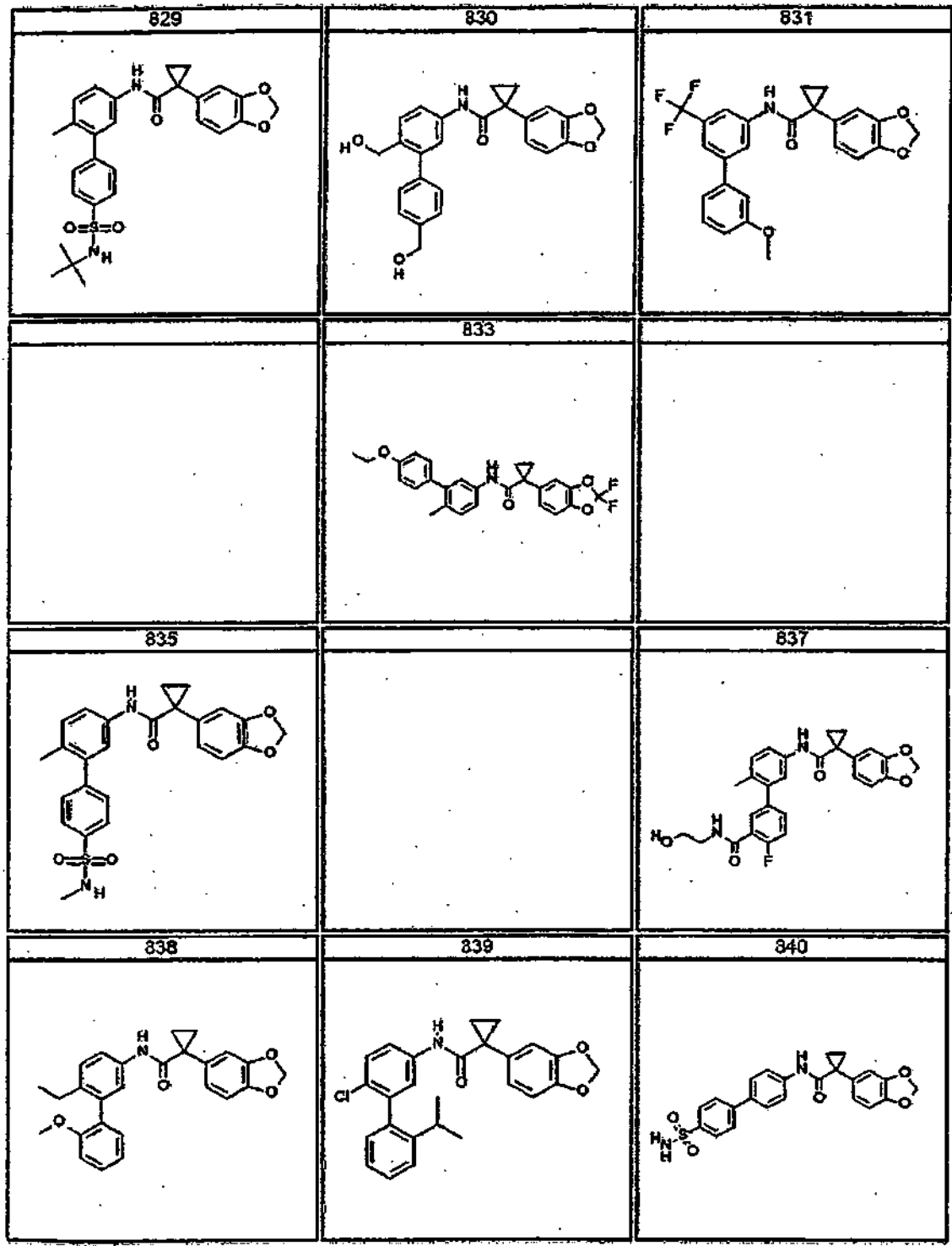


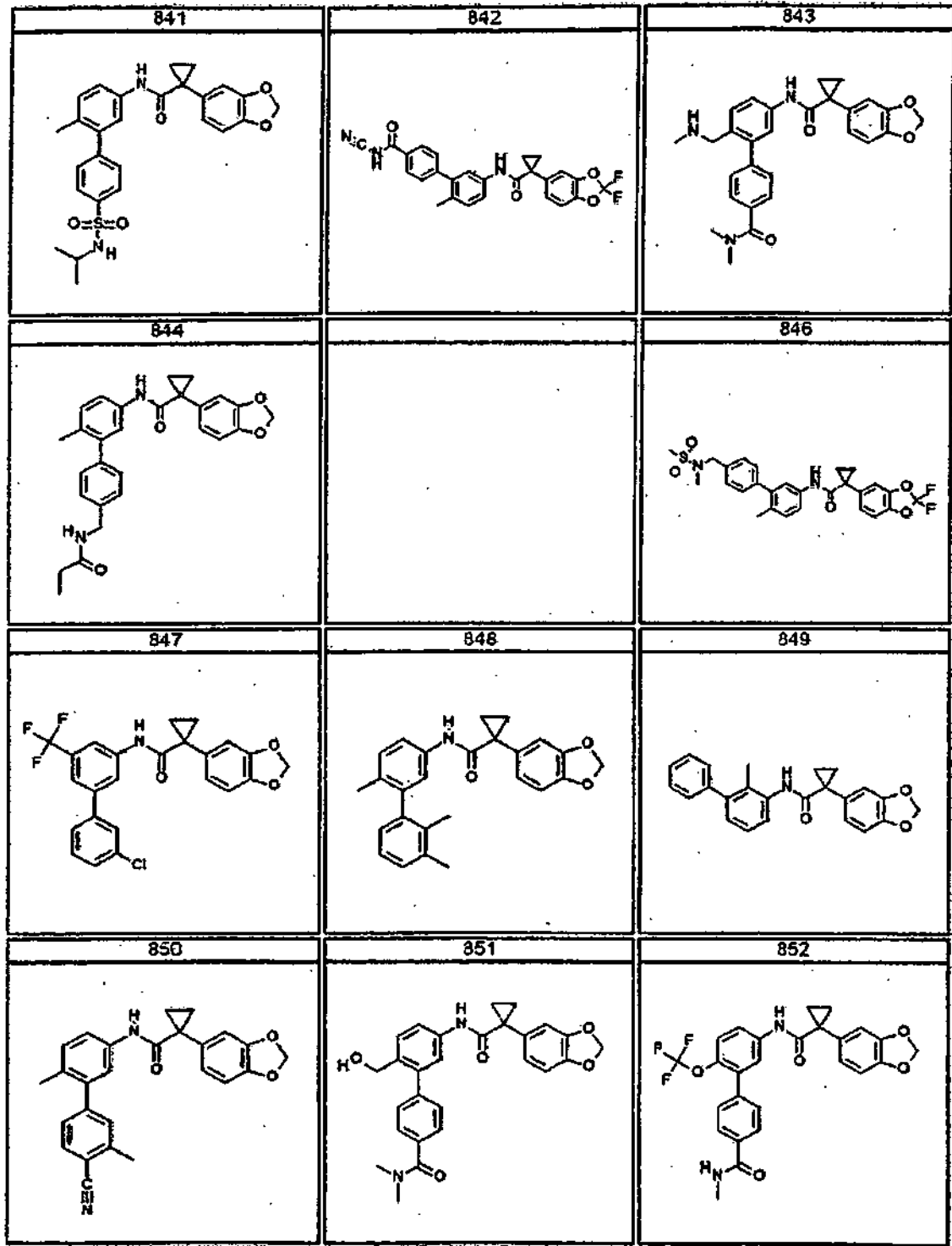
<p style="text-align: center;">781</p> 		<p style="text-align: center;">783</p> 
<p style="text-align: center;">784</p> 	<p style="text-align: center;">785</p> 	<p style="text-align: center;">786</p> 
<p style="text-align: center;">787</p> 		
<p style="text-align: center;">790</p> 	<p style="text-align: center;">791</p> 	<p style="text-align: center;">792</p> 

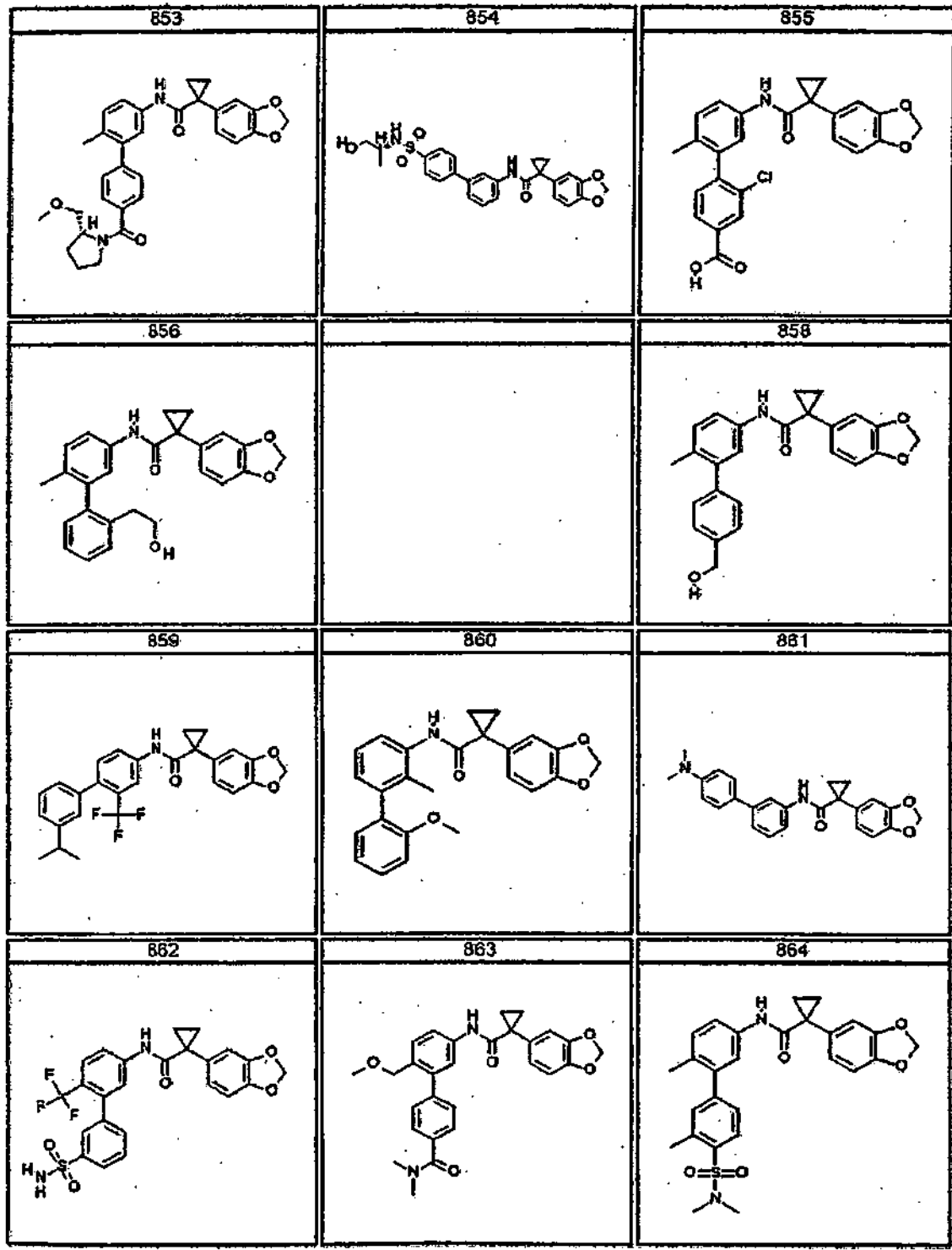


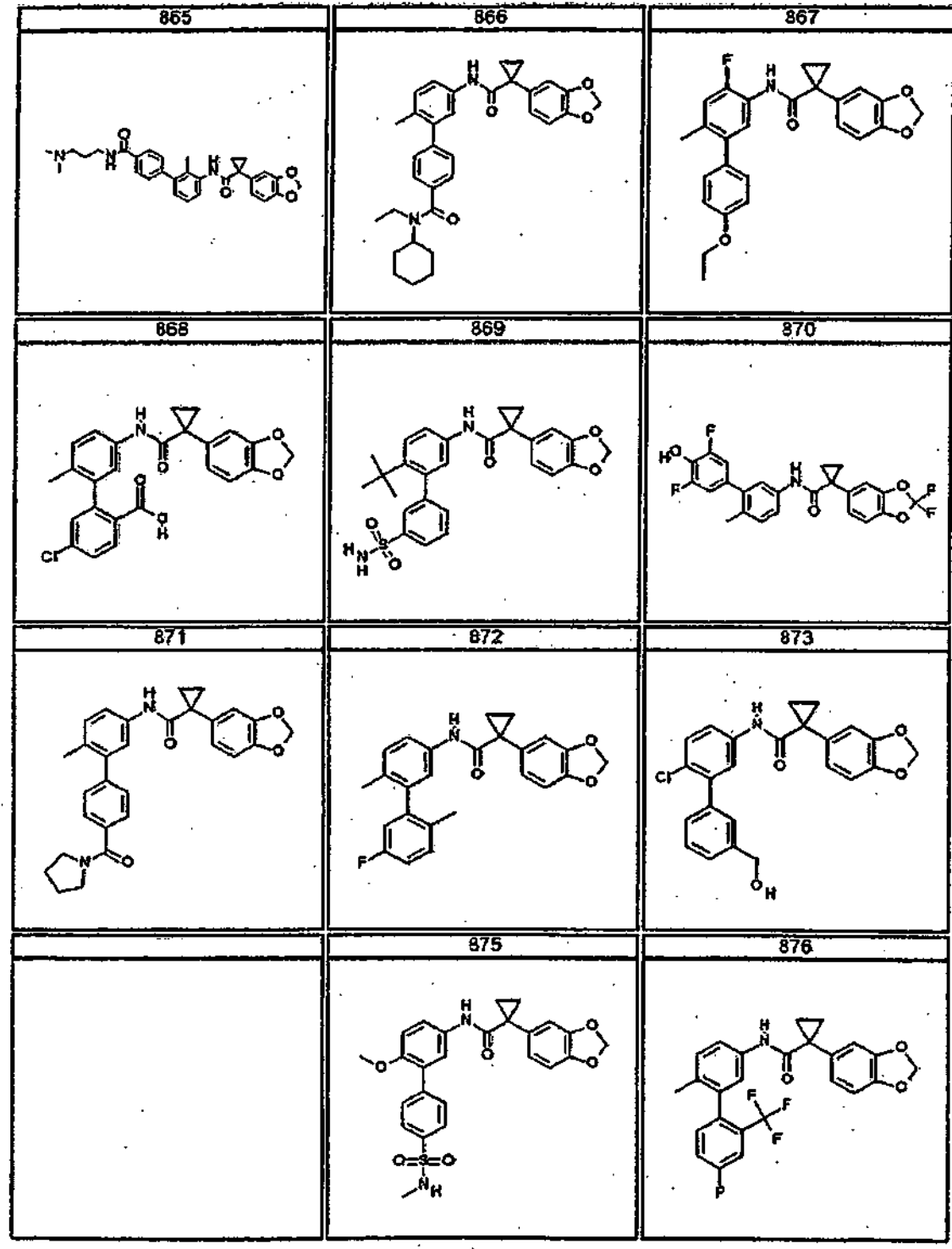


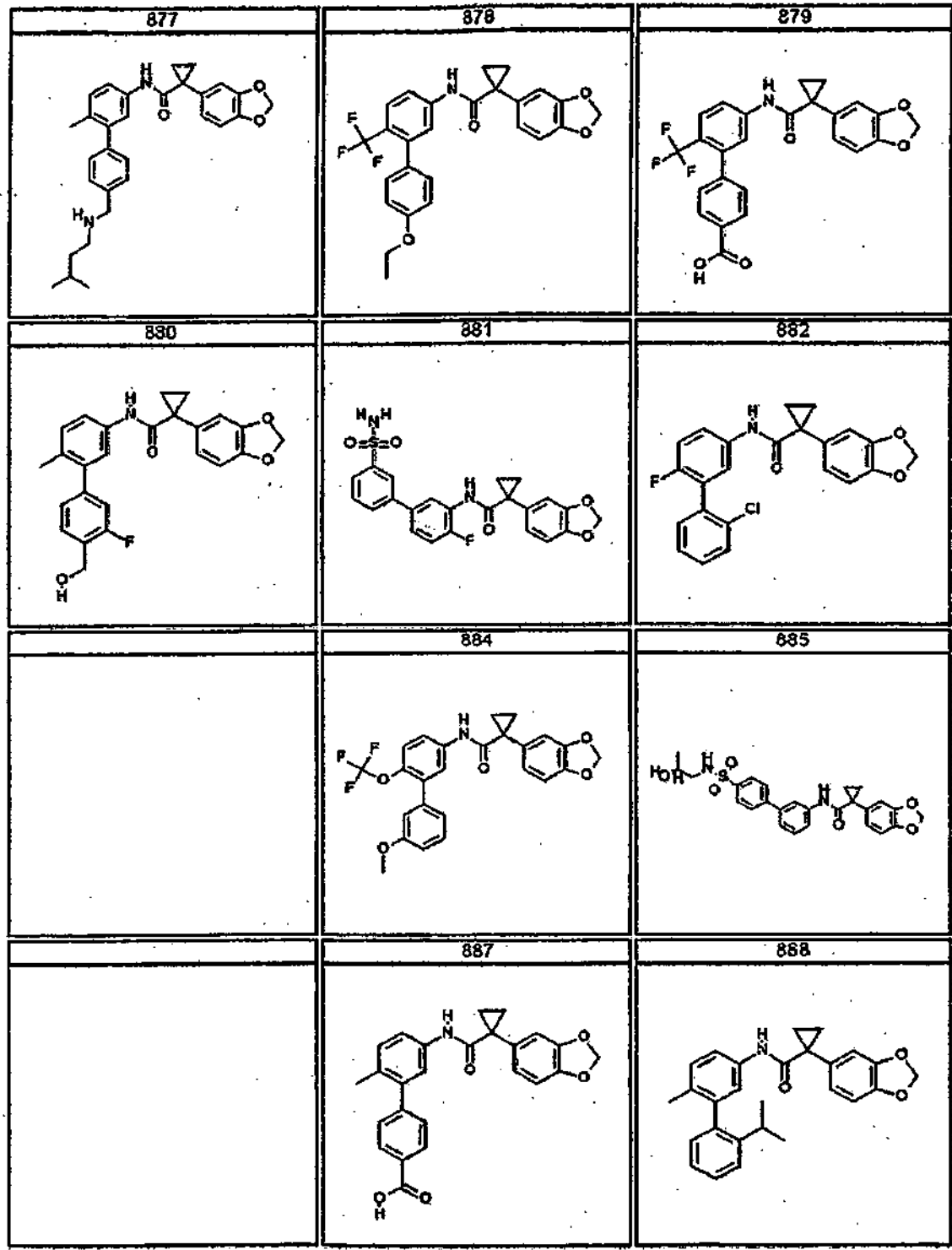
		<p>819</p>
<p>820</p>	<p>821</p>	<p>822</p>
<p>823</p>	<p>824</p>	<p>825</p>
		<p>828</p>

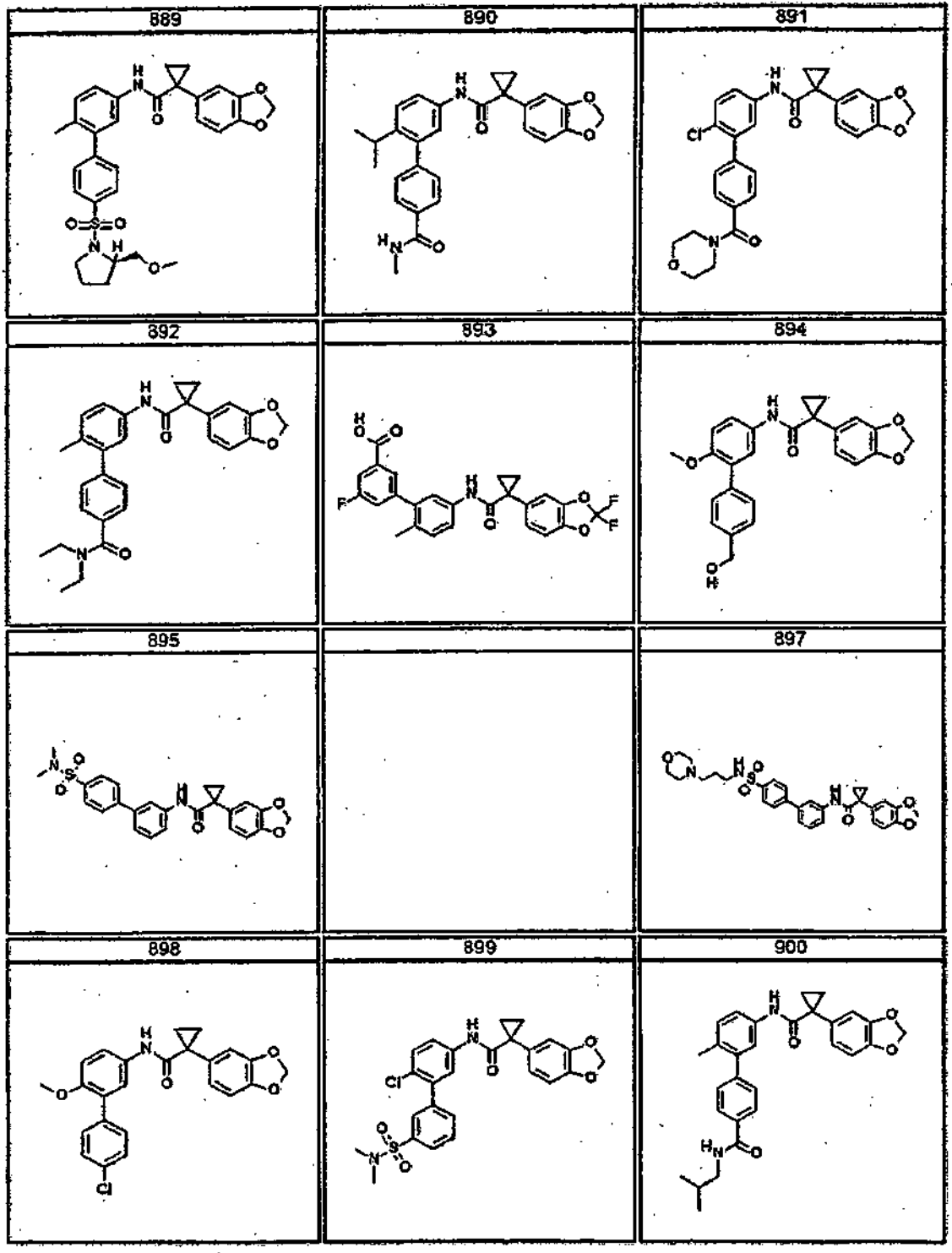


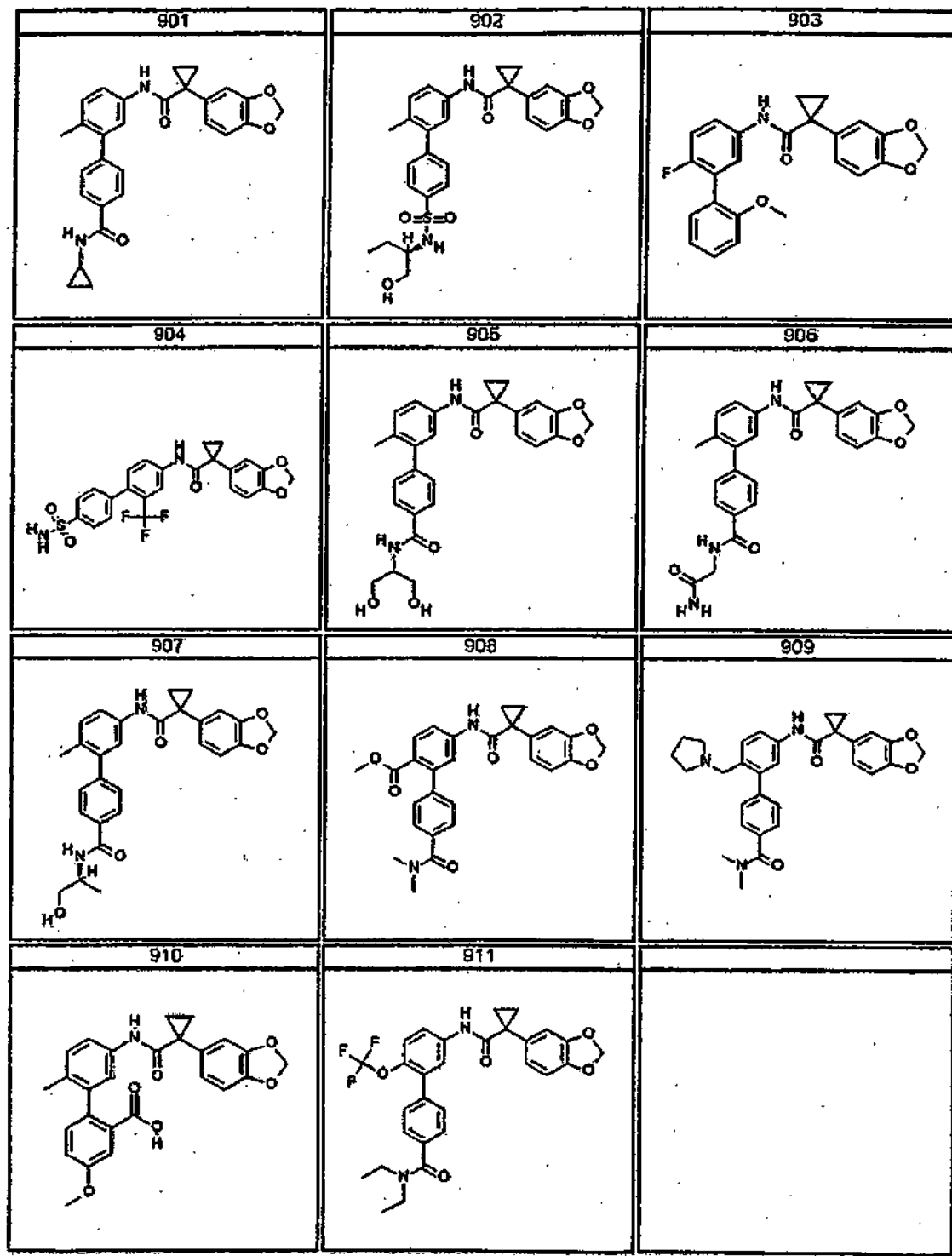


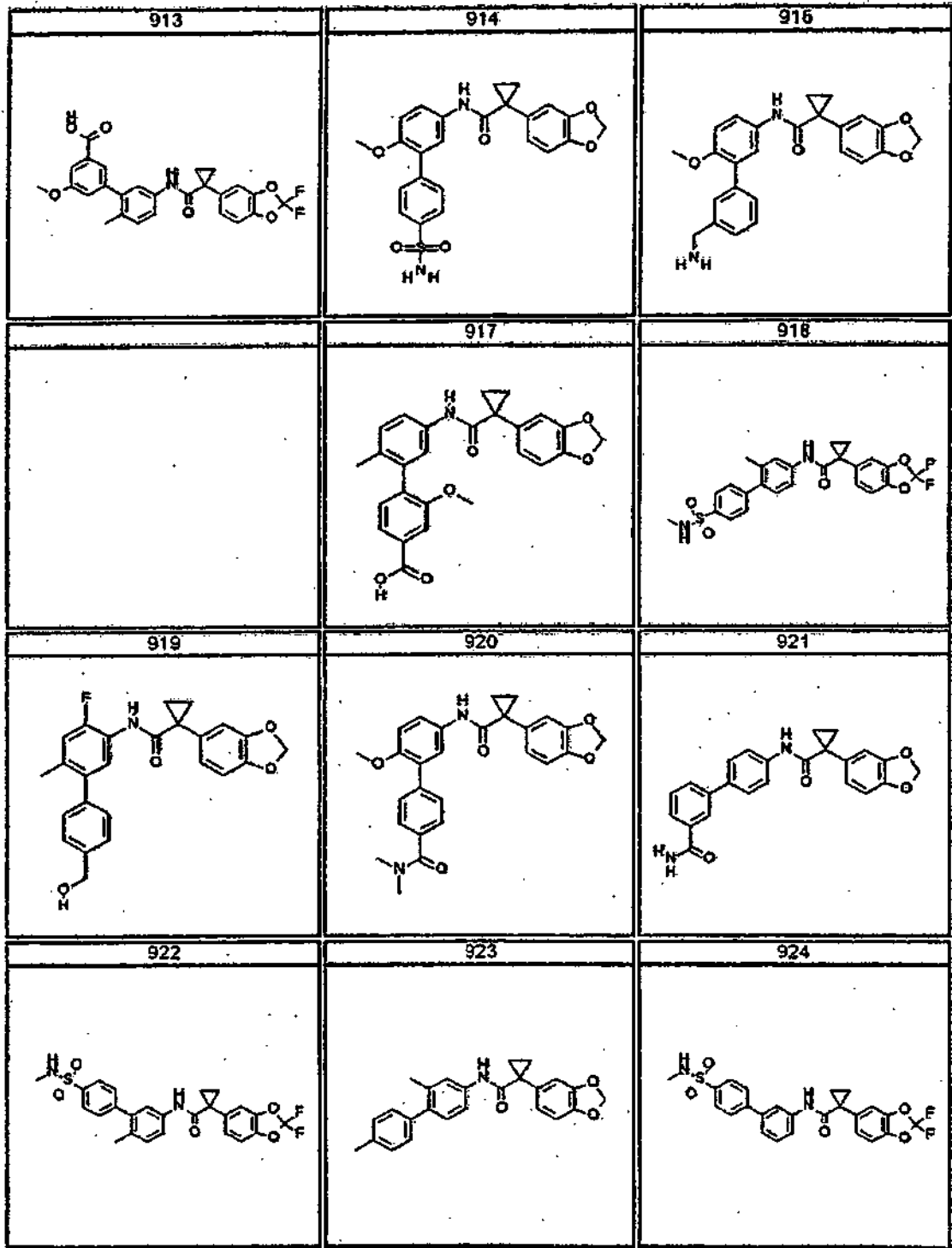


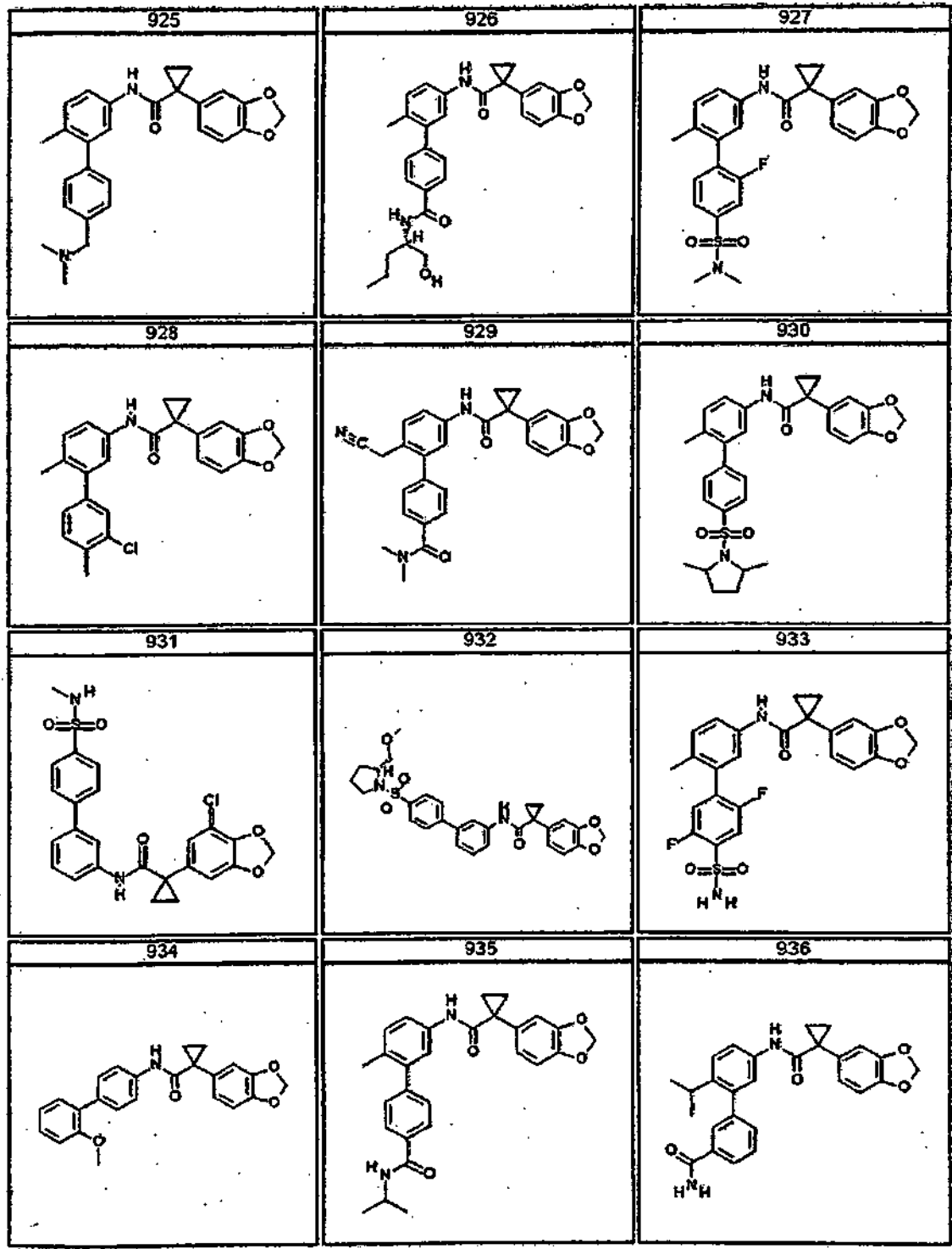


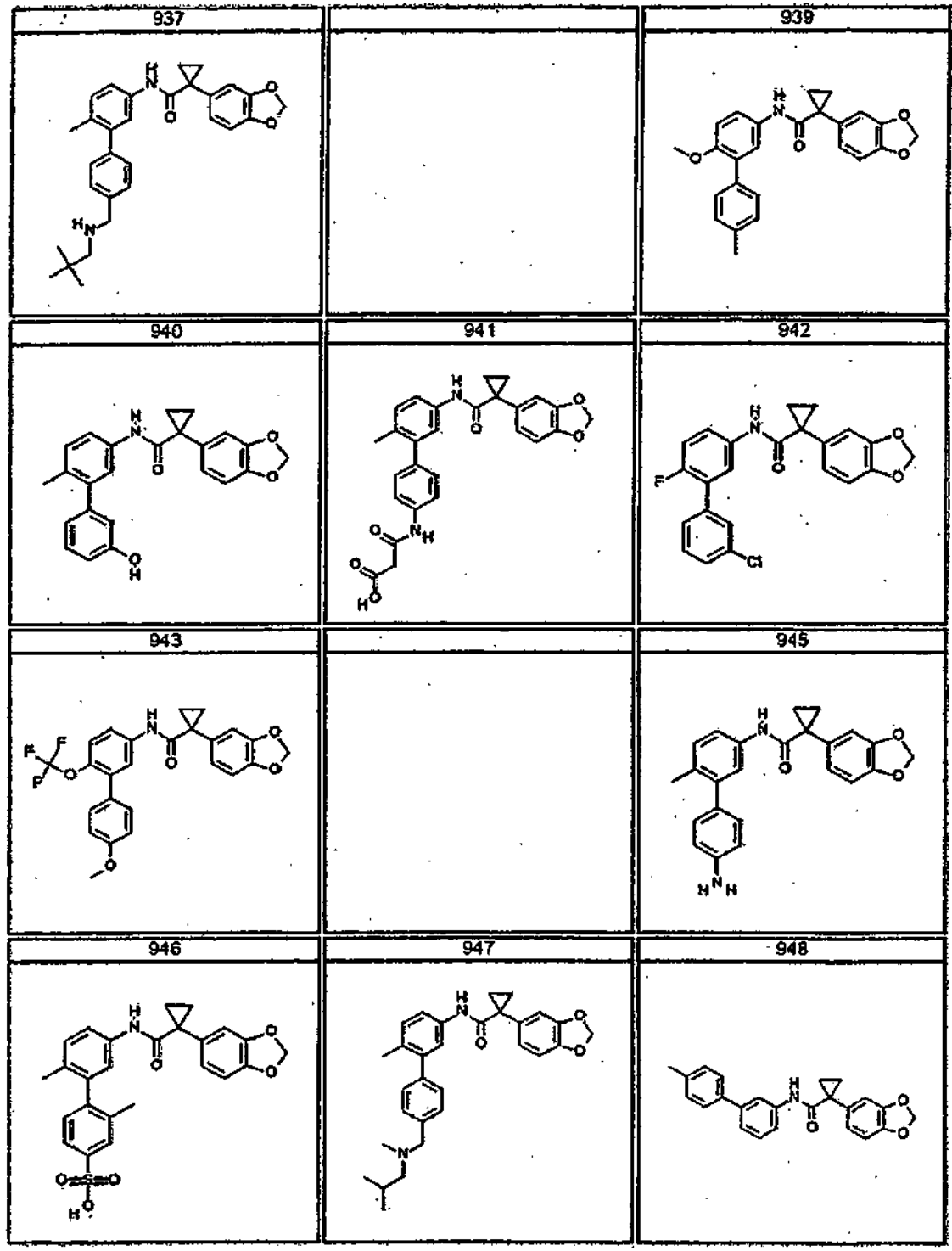


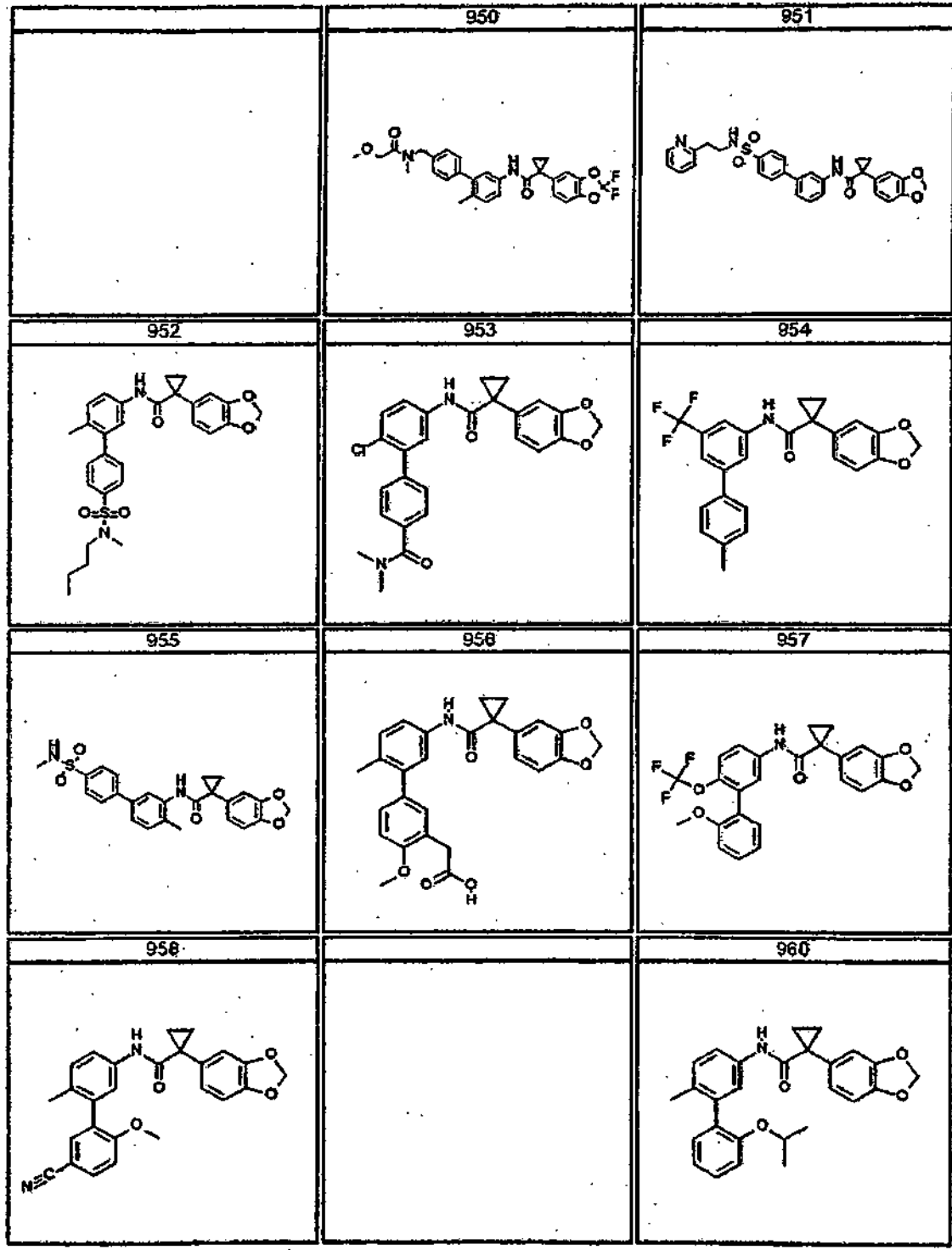


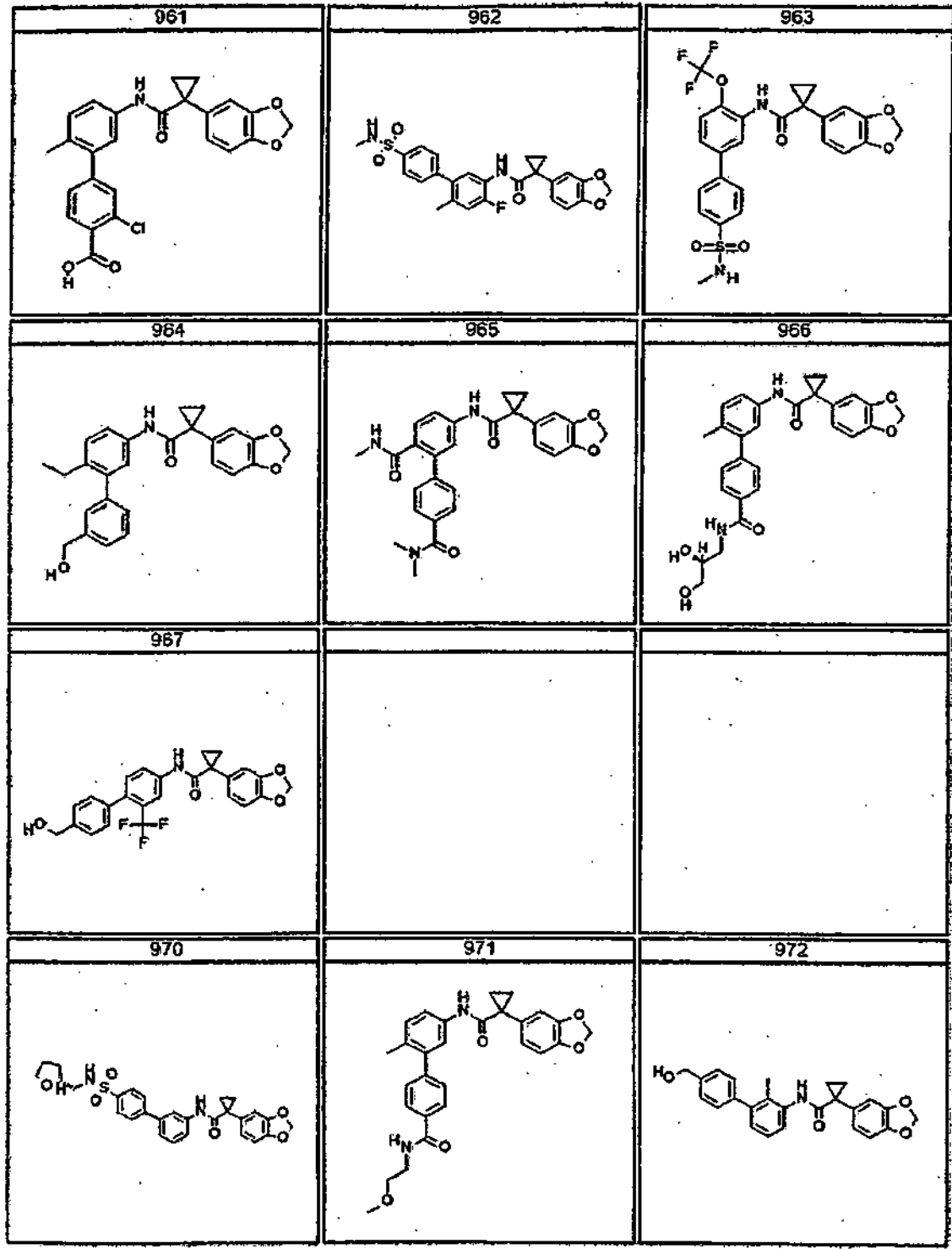


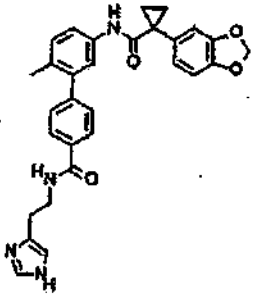
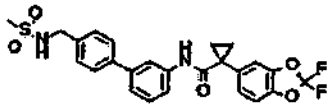
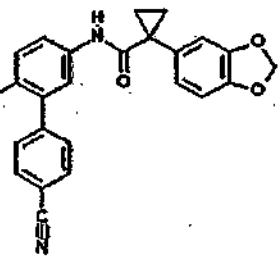
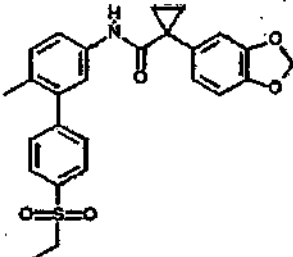
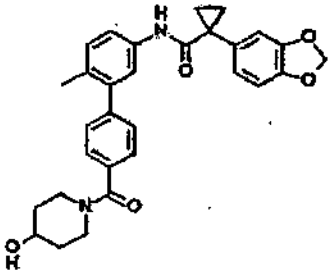
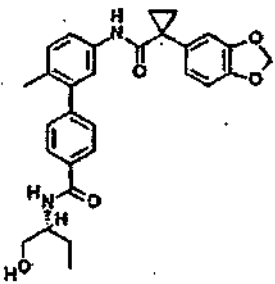
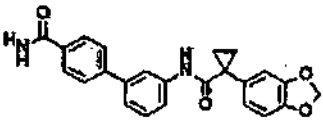
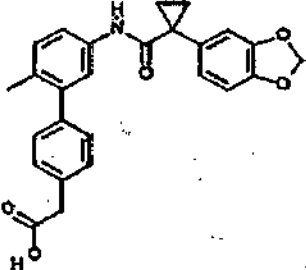
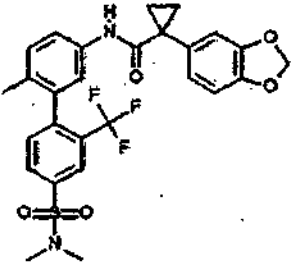
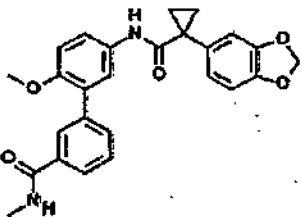


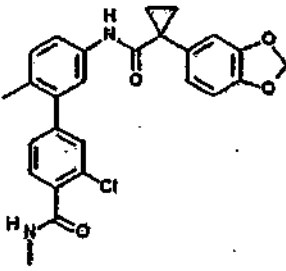
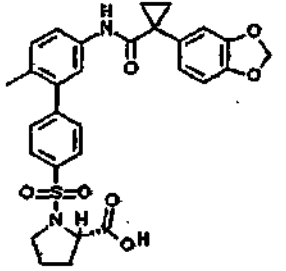
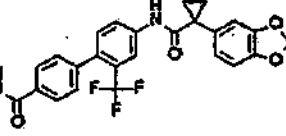
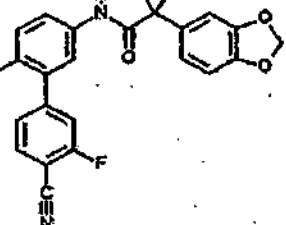
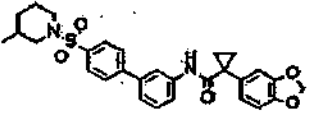
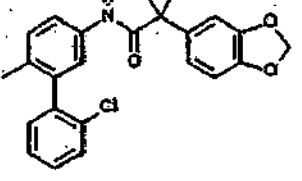
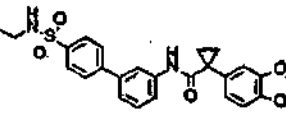


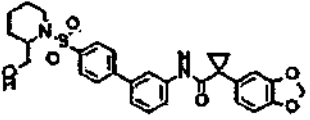
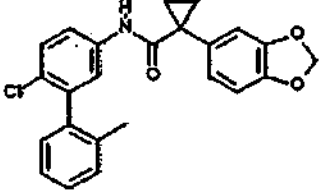
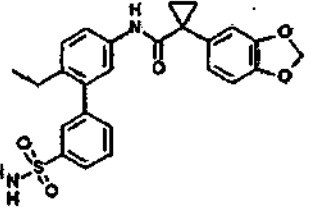
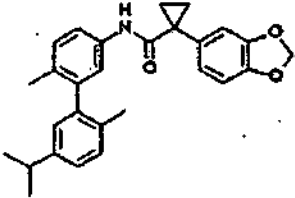
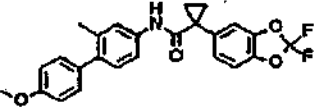
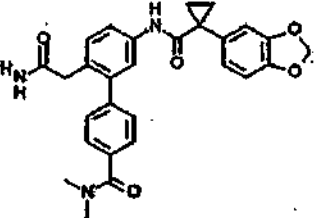
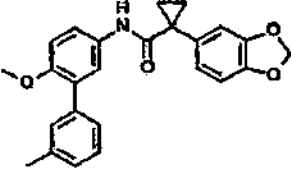
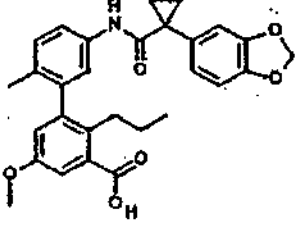
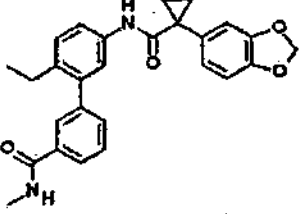
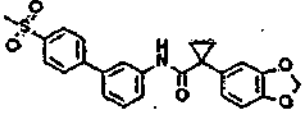


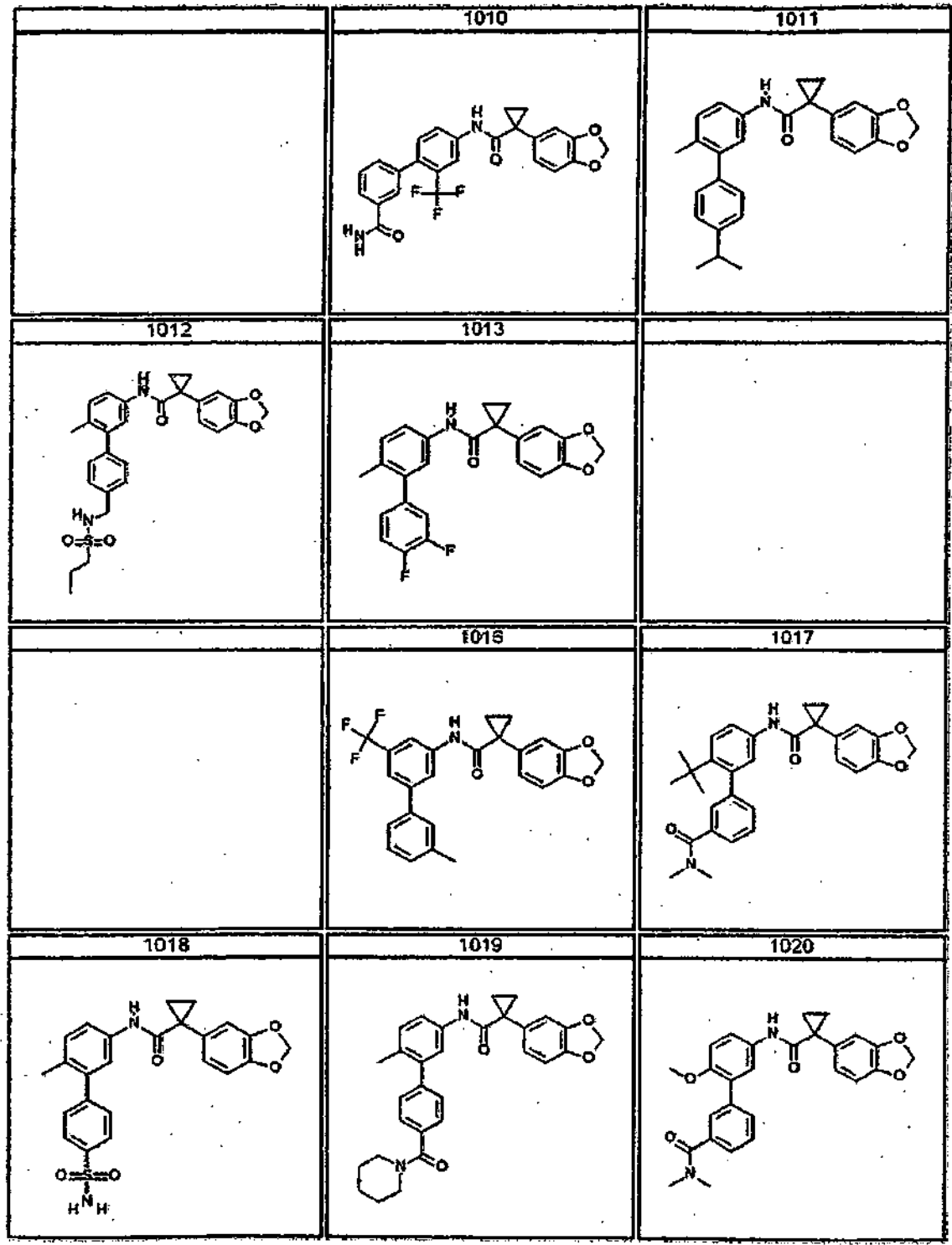


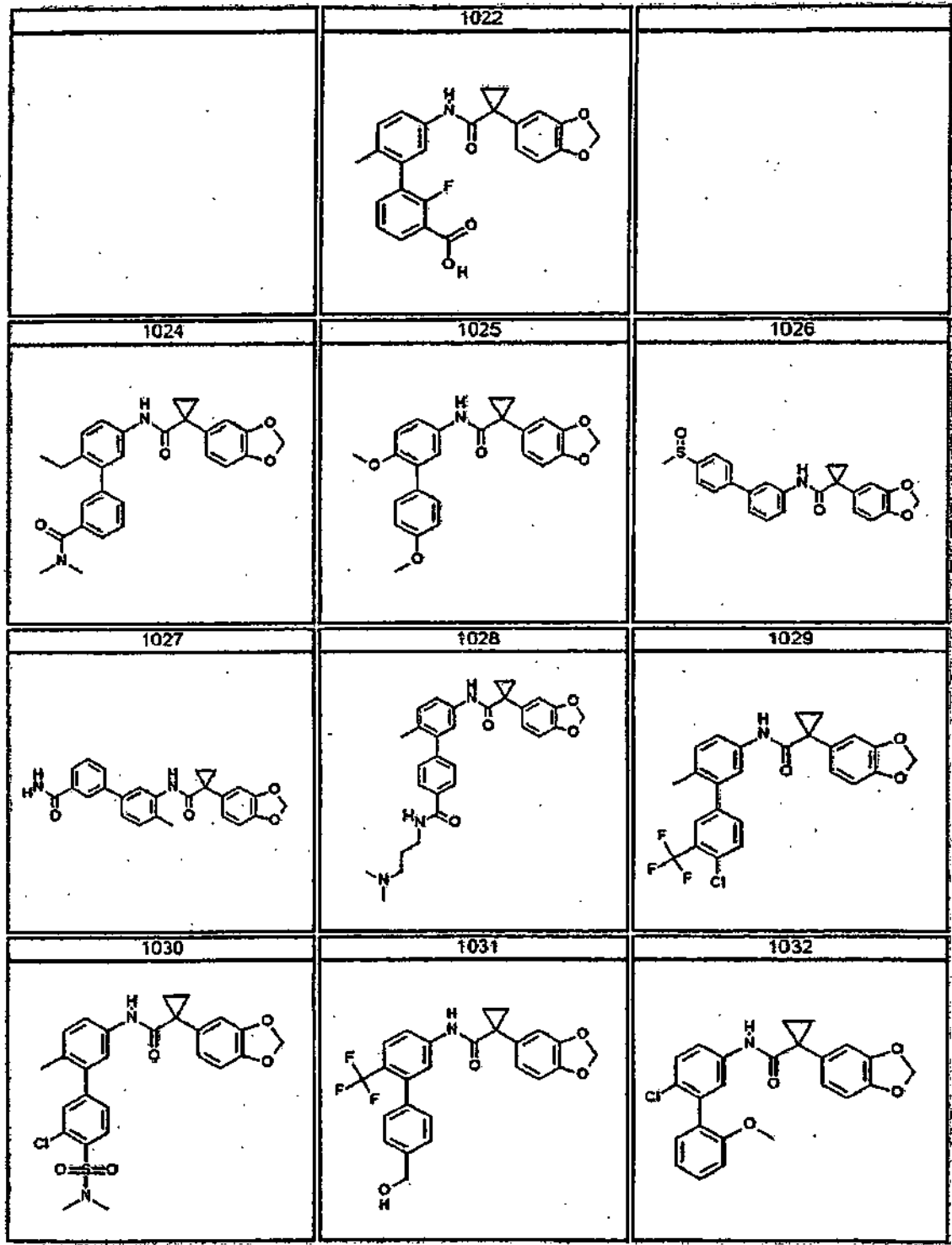


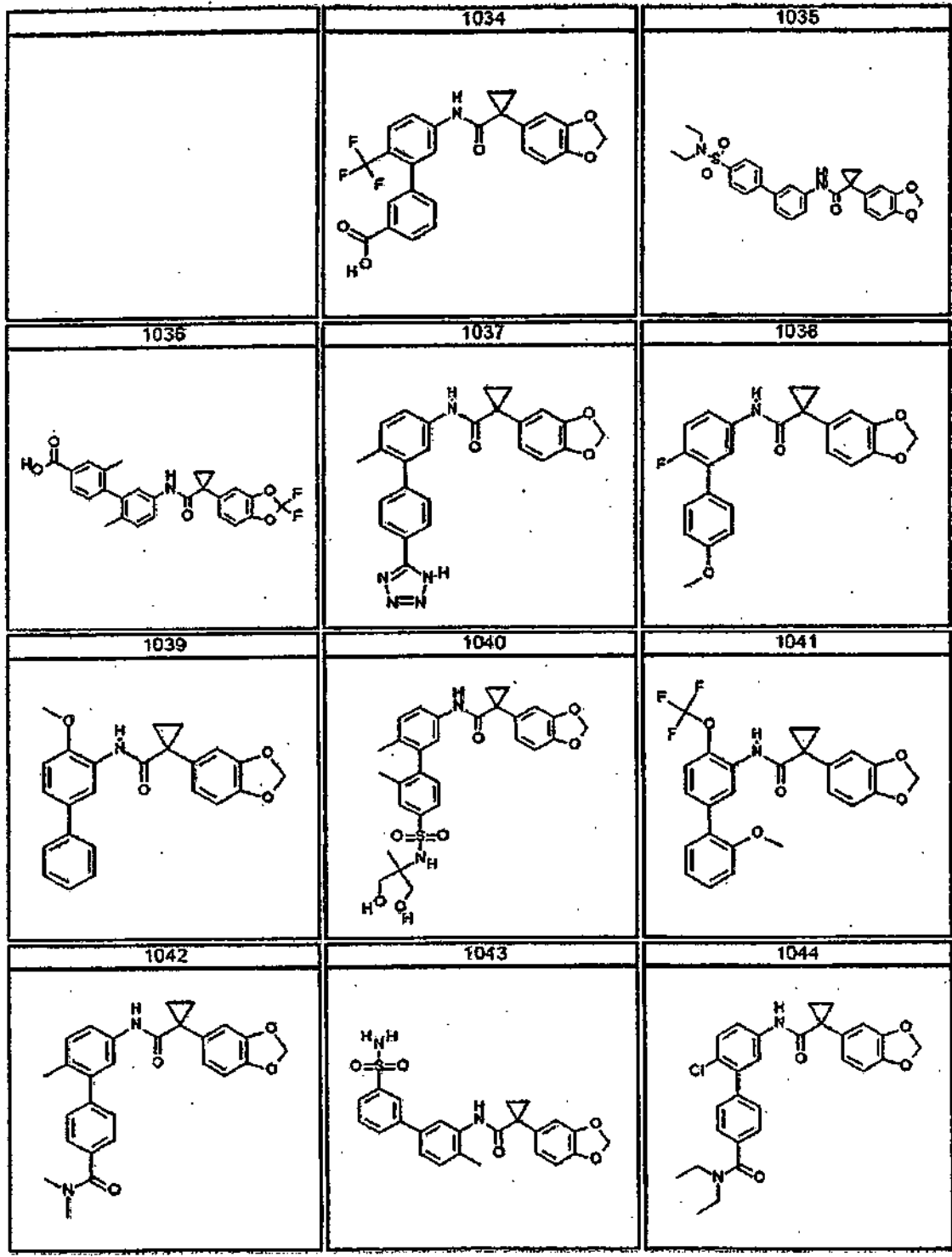
973 		975 
976 	977 	978 
979 	980 	981 
982 	983 	

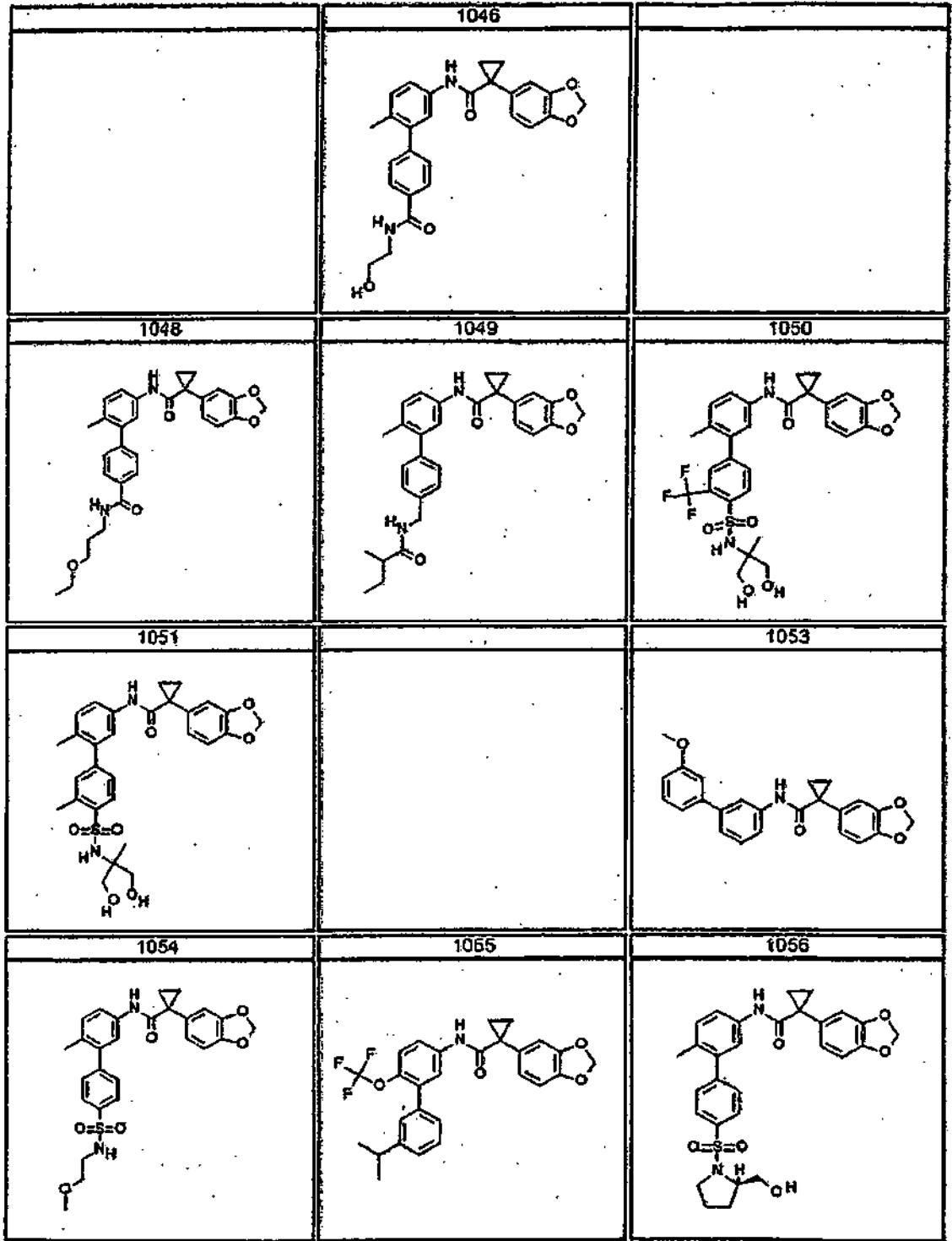
<p style="text-align: center;">985</p> 	<p style="text-align: center;">986</p> 	
<p style="text-align: center;">988</p> 	<p style="text-align: center;">989</p> 	
	<p style="text-align: center;">992</p> 	<p style="text-align: center;">993</p> 
<p style="text-align: center;">994</p> 		

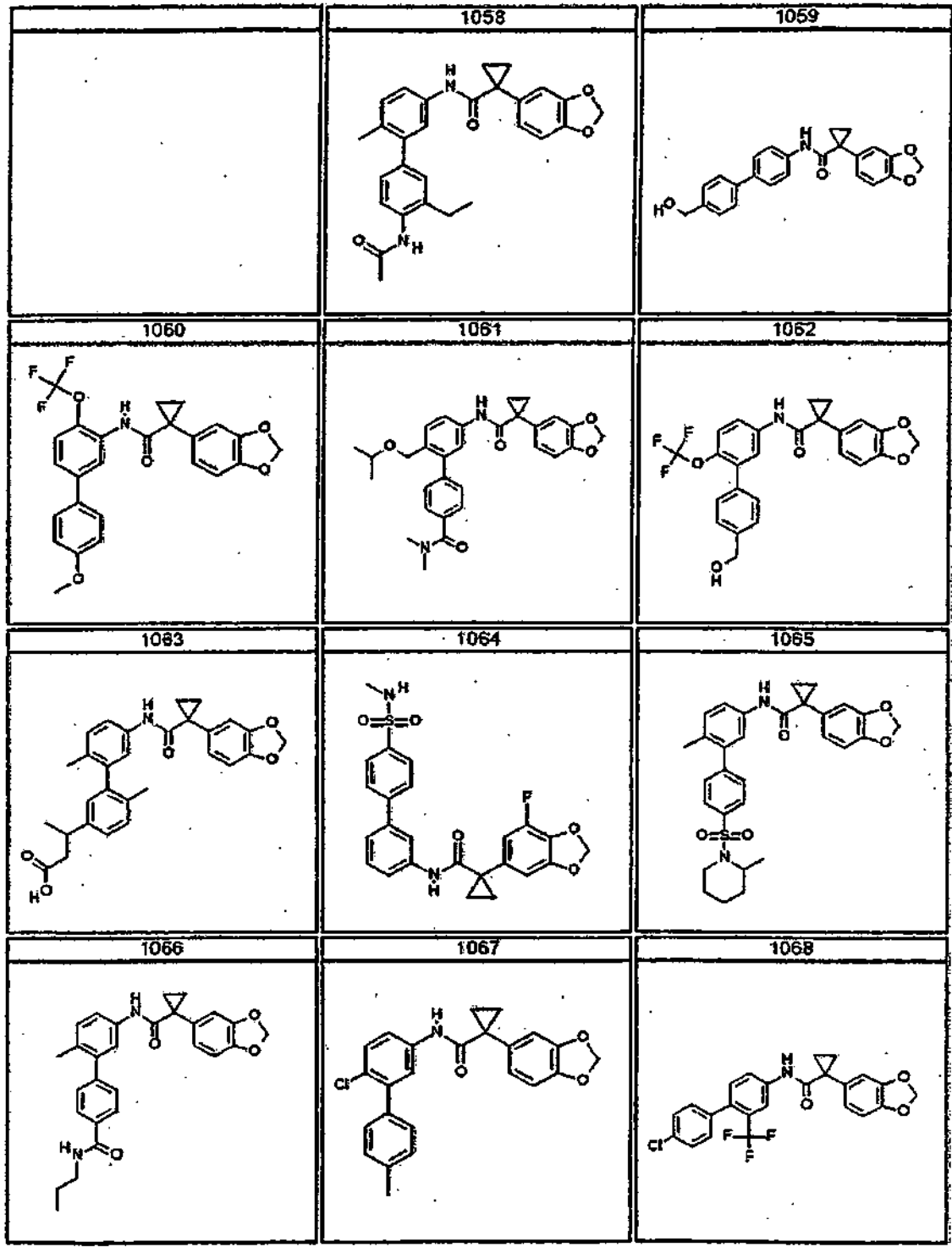
<p>997</p> 	<p>998</p> 	<p>999</p> 
<p>1000</p> 	<p>1001</p> 	<p>1002</p> 
<p>1003</p> 		<p>1005</p> 
<p>1006</p> 		<p>1008</p> 

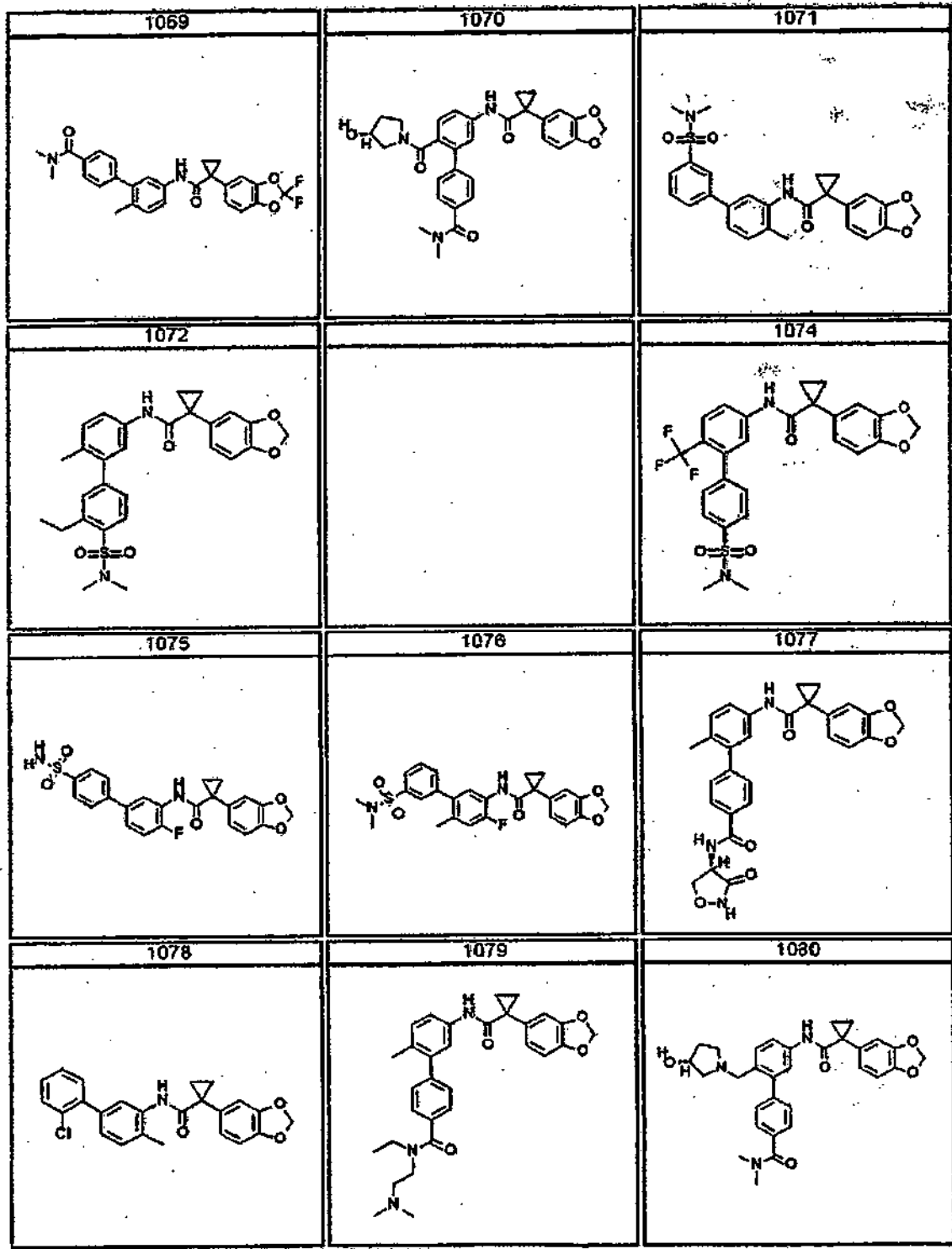


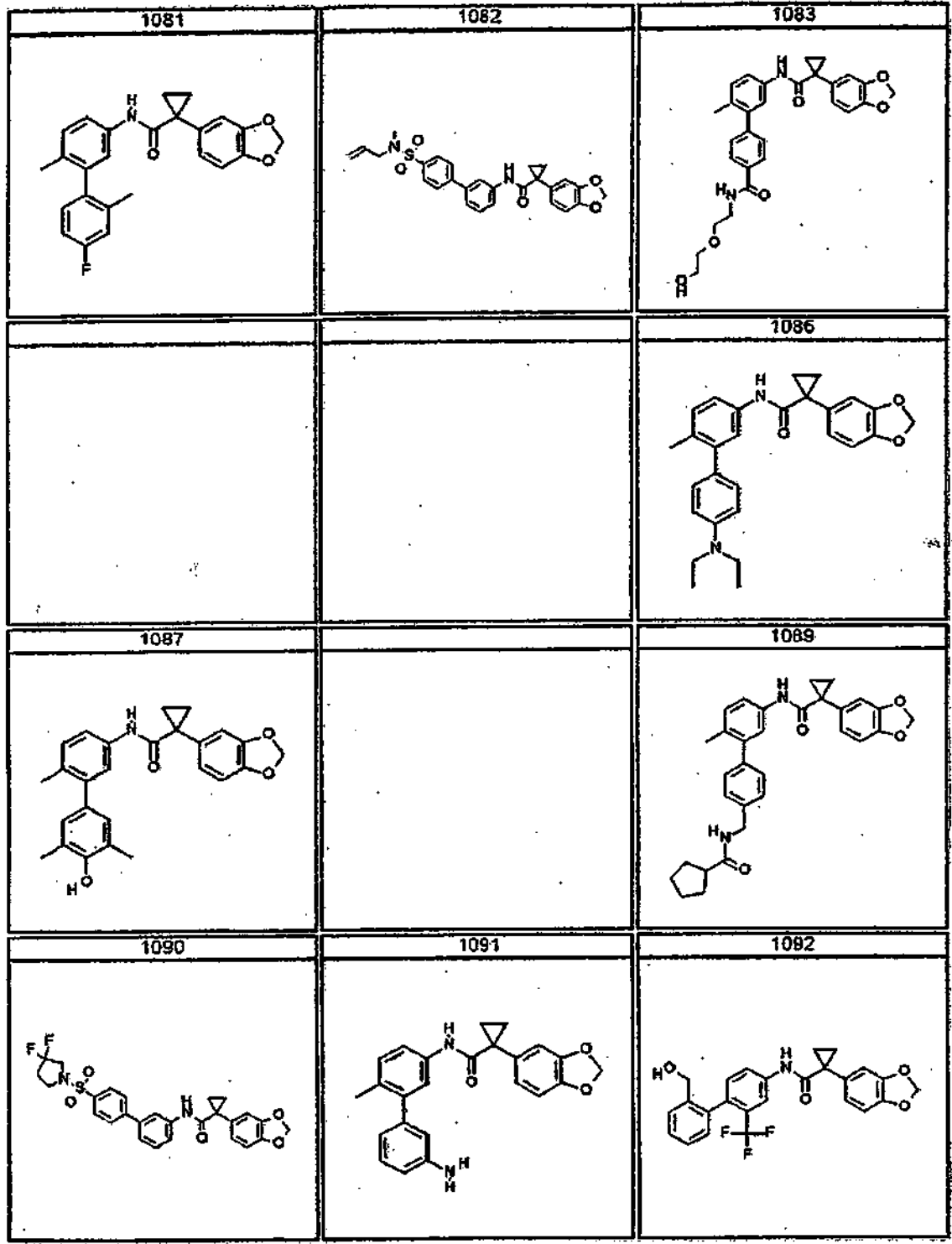


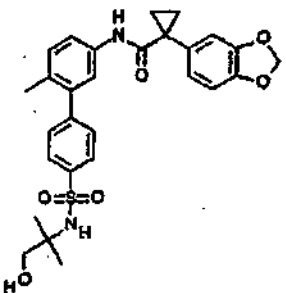
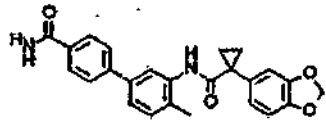
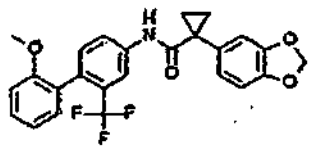
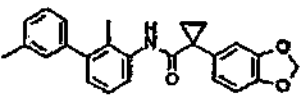
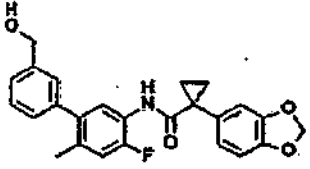
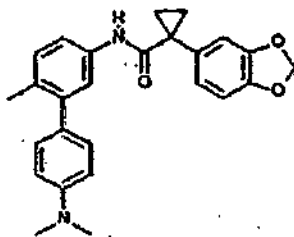
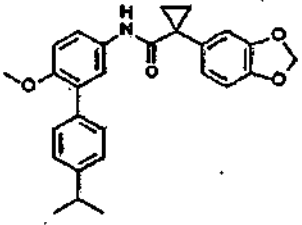
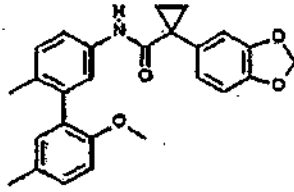
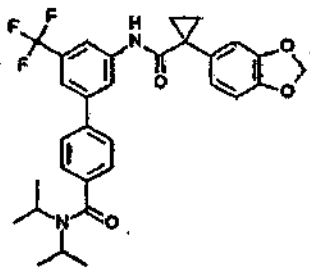


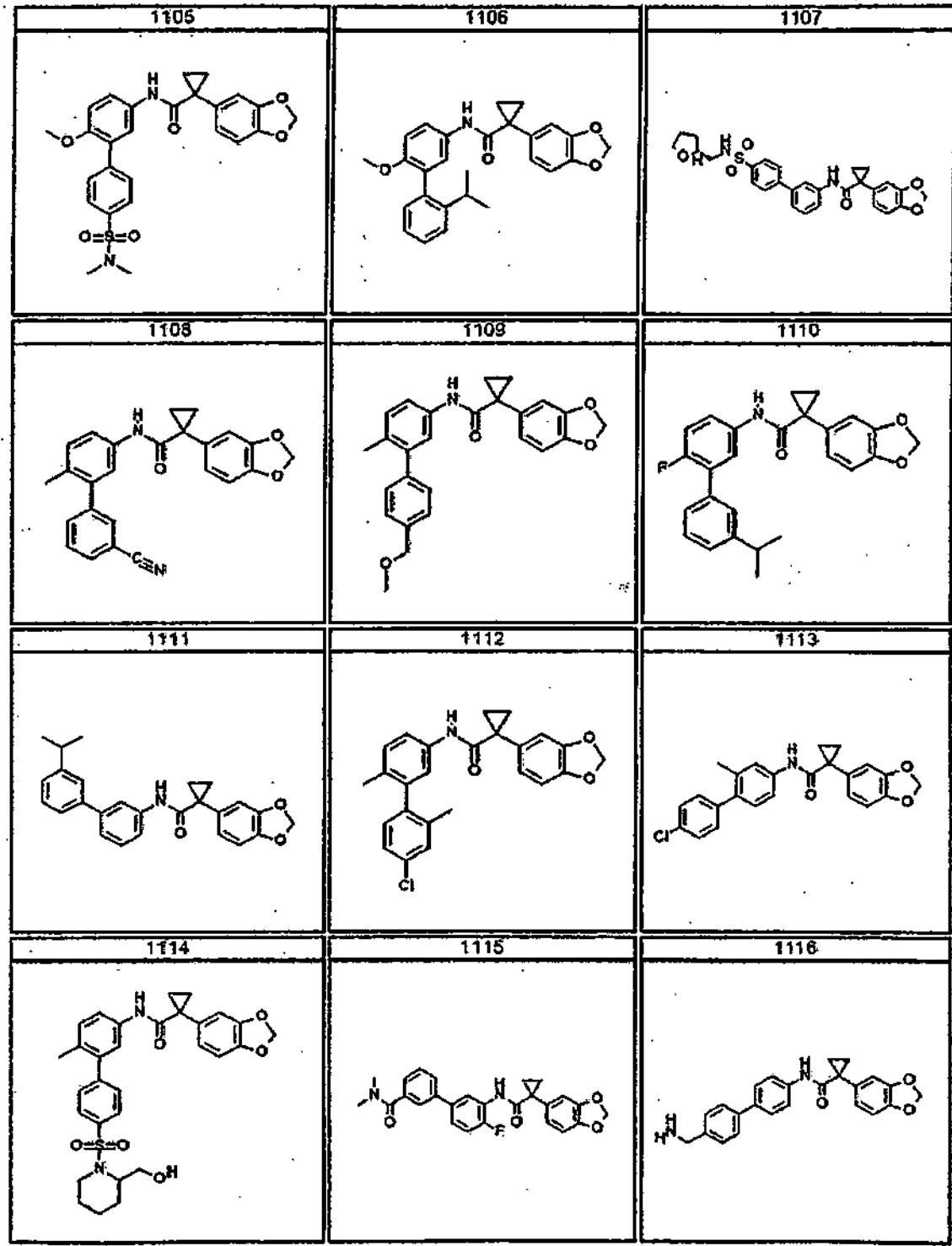


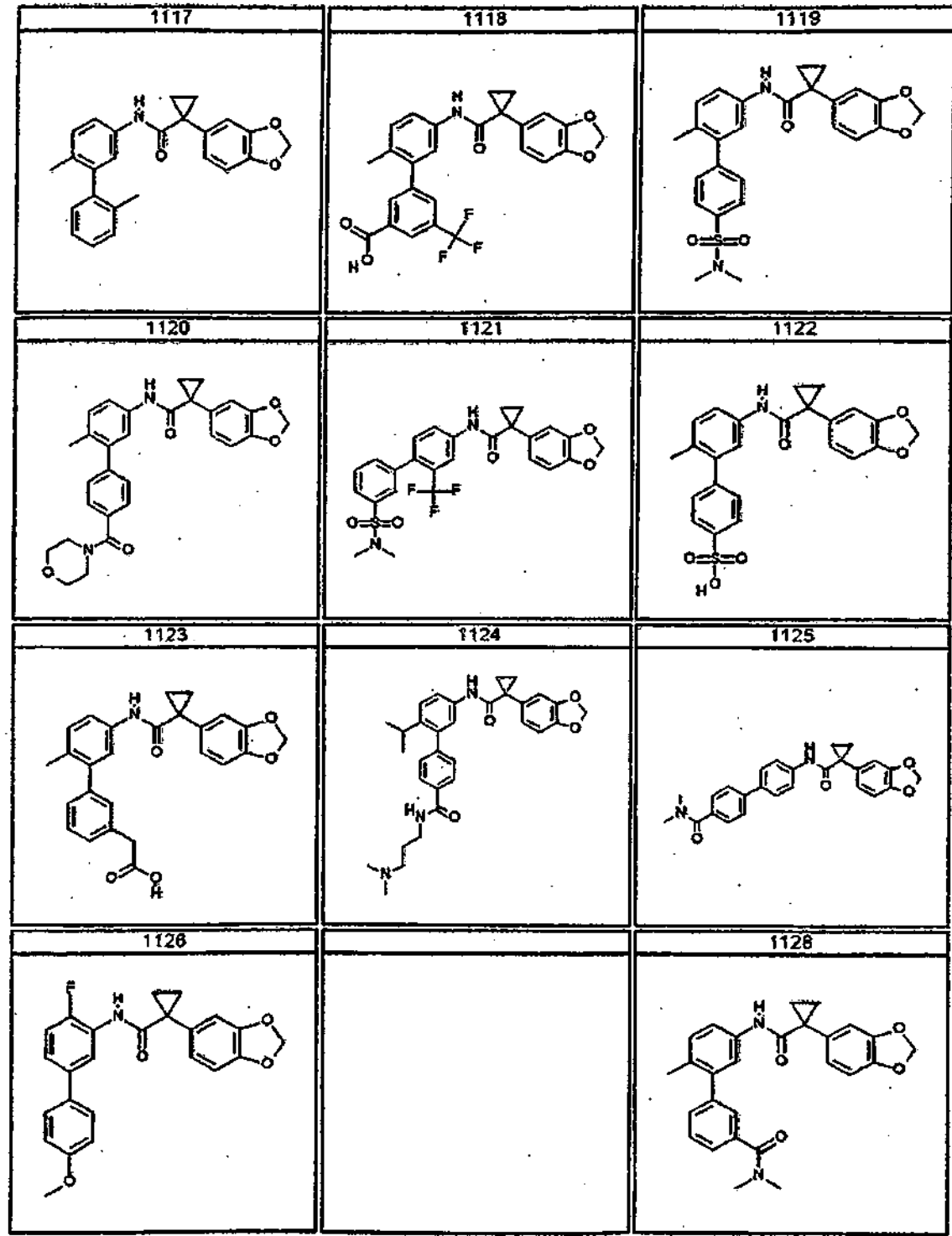


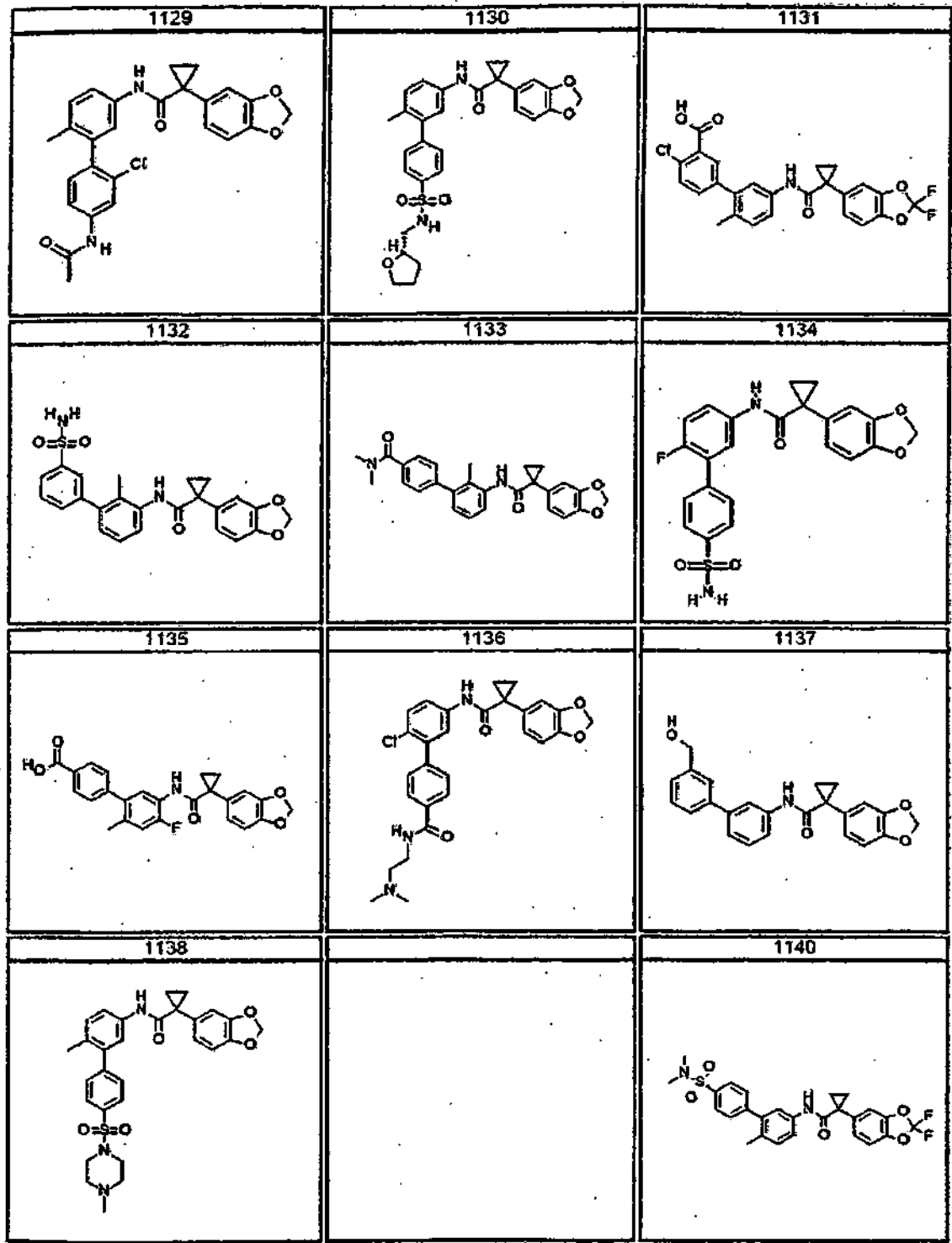


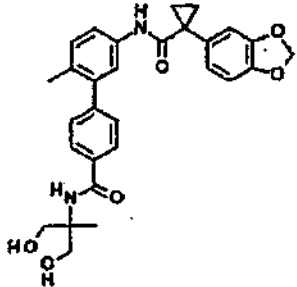
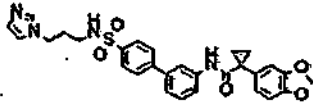
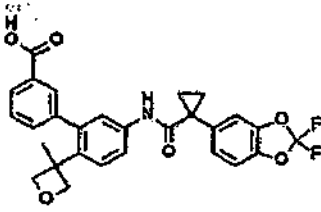
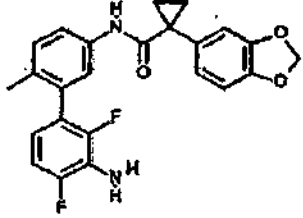
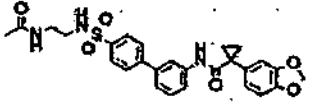
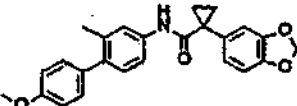
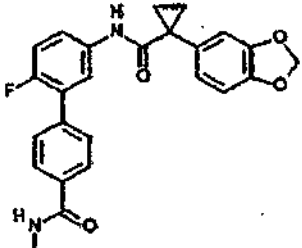
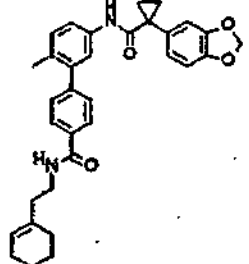
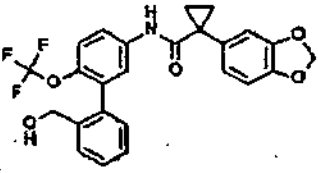


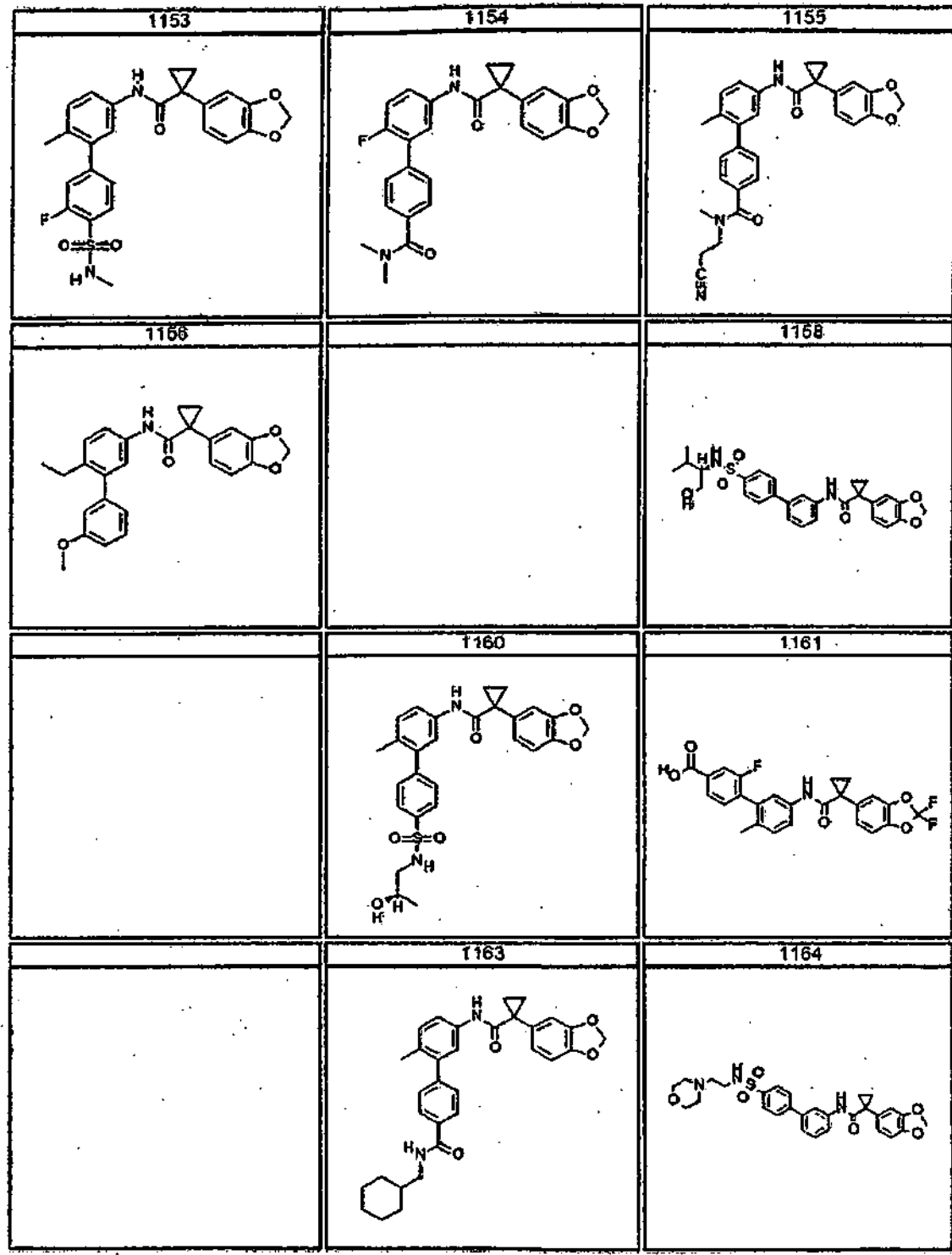
<p>1093</p> 	<p>1094</p> 	<p>1095</p> 
<p>1096</p> 		<p>1098</p> 
	<p>1100</p> 	<p>1101</p> 
	<p>1103</p> 	<p>1104</p> 

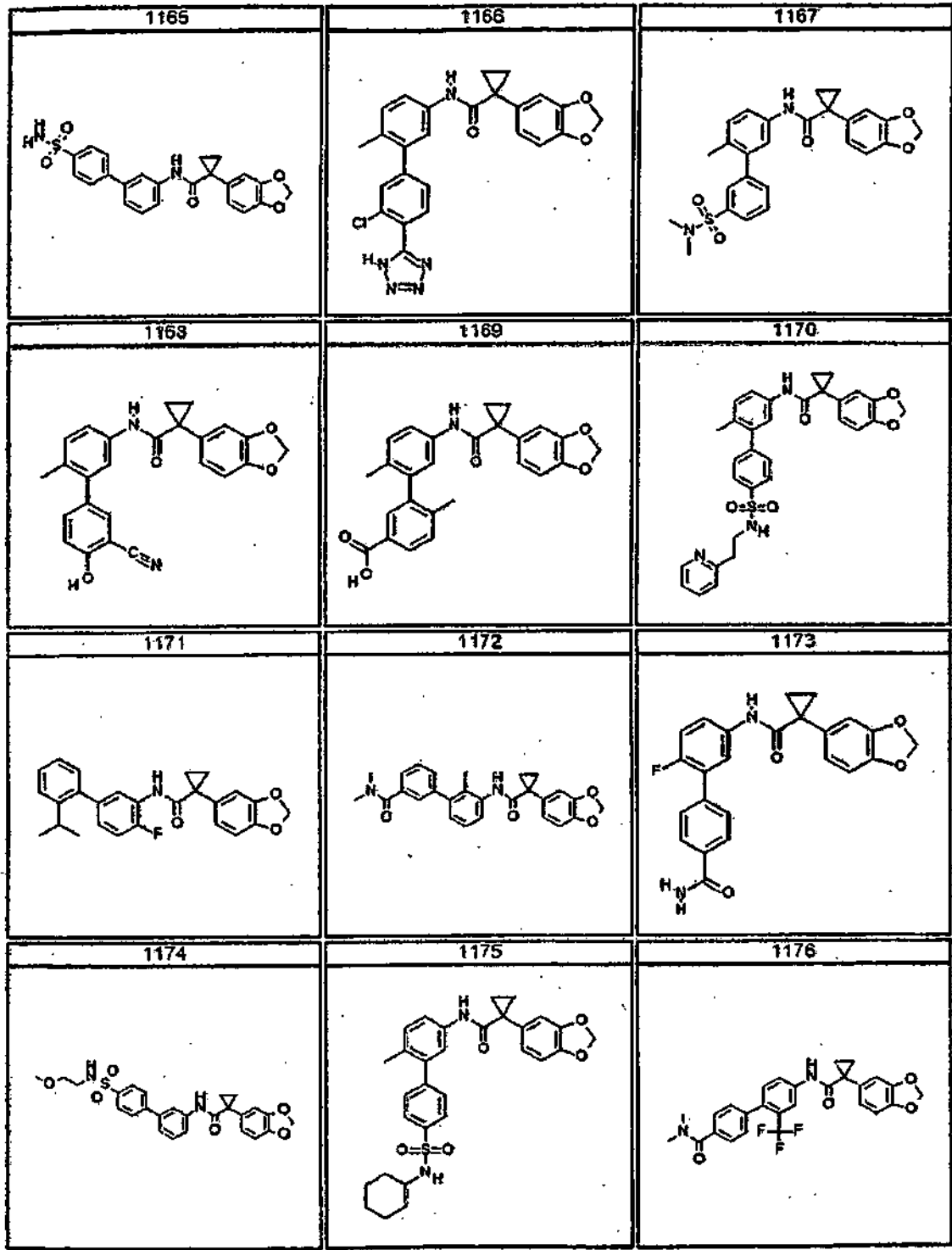


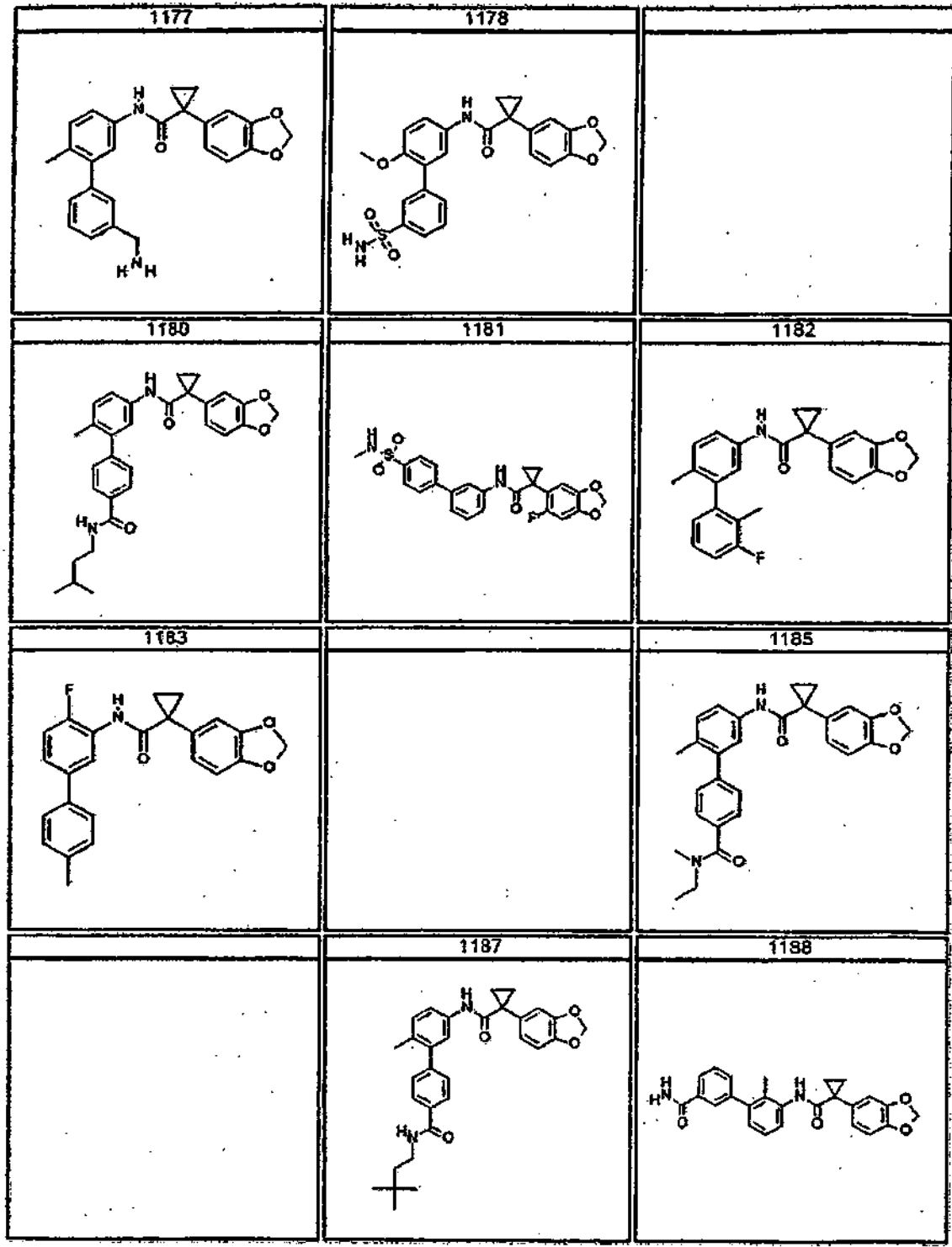


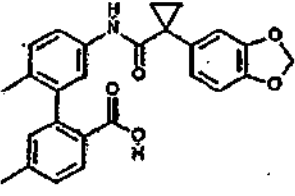
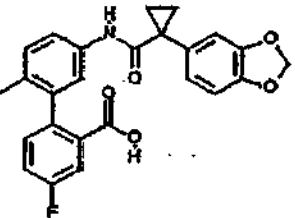
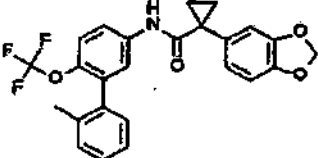
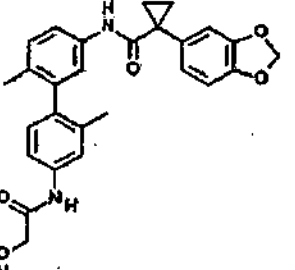
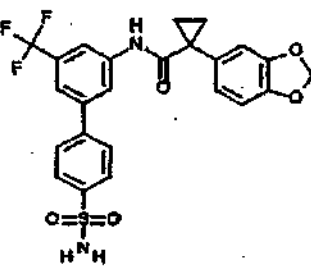
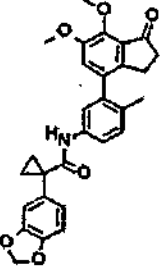
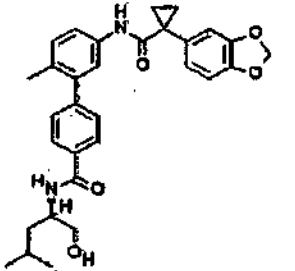
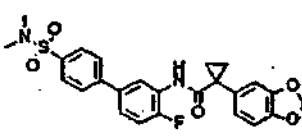
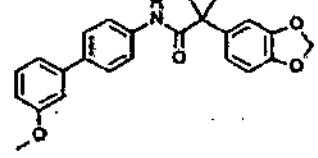


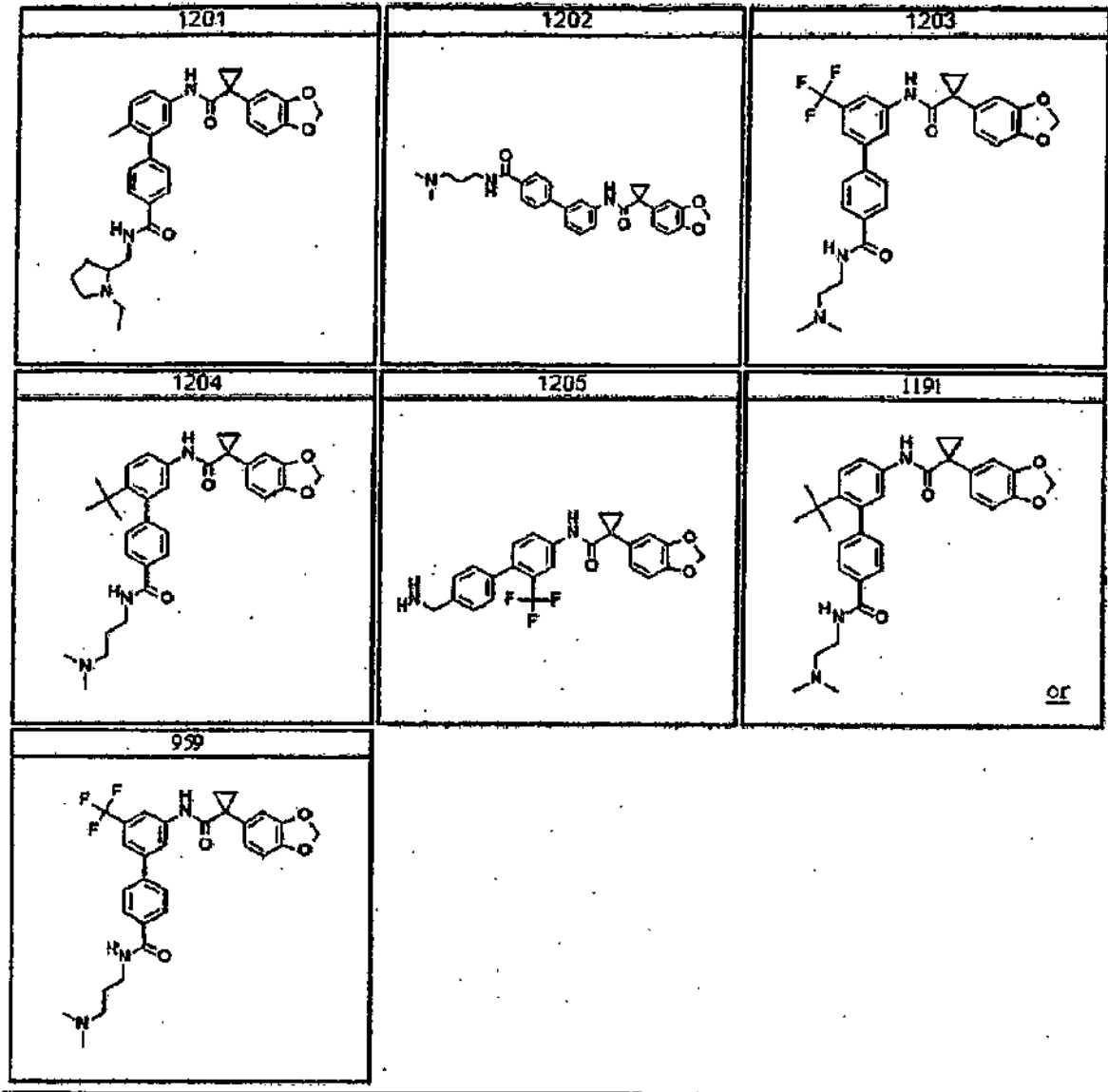
<p>1141</p> 		<p>1143</p> 
	<p>1145</p> 	<p>1146</p> 
<p>1147</p> 	<p>1148</p> 	<p>1149</p> 
<p>1150</p> 		<p>1152</p> 





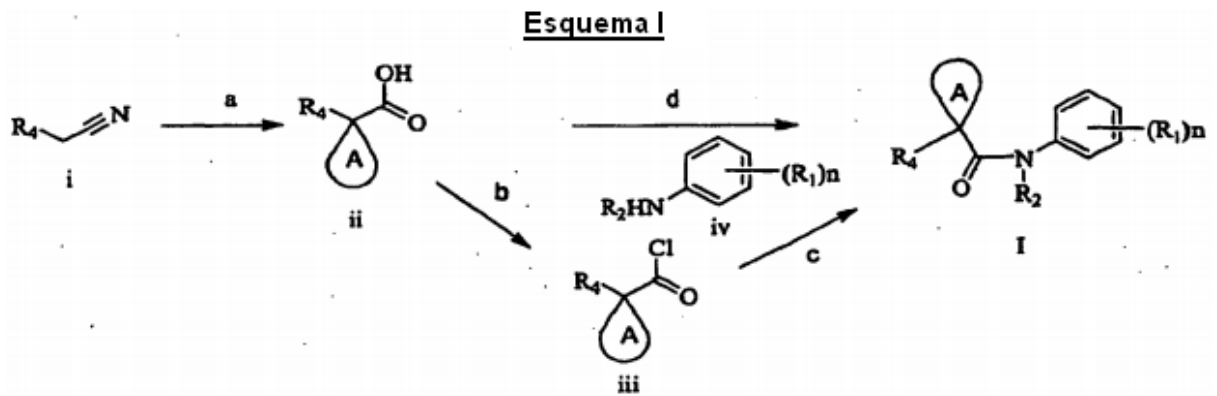


<p>1189</p> 		
<p>1192</p> 		<p>1194</p> 
<p>1195</p> 	<p>1196</p> 	<p>1197</p> 
<p>1198</p> 	<p>1199</p> 	<p>1200</p> 



Esquemas Sintéticos

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Los procedimientos ejemplares se ilustran a continuación en el Esquema I y en el Esquema II.

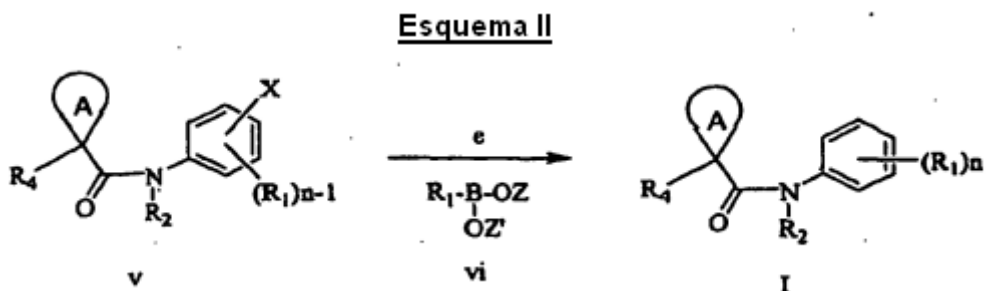


5

Con respecto al Esquema I, un nitrilo de fórmula i se alquila (etapa a) con un dihaloalifático en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidróxido sódico al 50% y, opcionalmente, un reactivo de transferencia de fase tal como,

por ejemplo, cloruro de benciltriethylamonio (BTEAC), para producir el correspondiente nitrilo alquilado (no se muestra) que en la hidrólisis *in situ* produce el ácido ii. Los compuestos de fórmula ii se pueden convertir en el cloruro de ácido iii (etapa b) con un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo/DMF. La reacción del cloruro de ácido iii con una anilina de fórmula iv en condiciones conocidas, (etapa c) produce los compuestos de amida de la presente invención de fórmula I. Como alternativa, el ácido ii se puede hacer reaccionar directamente con la anilina iv (etapa d) en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, por ejemplo, HATU, en condiciones conocidas para dar las amidas I.

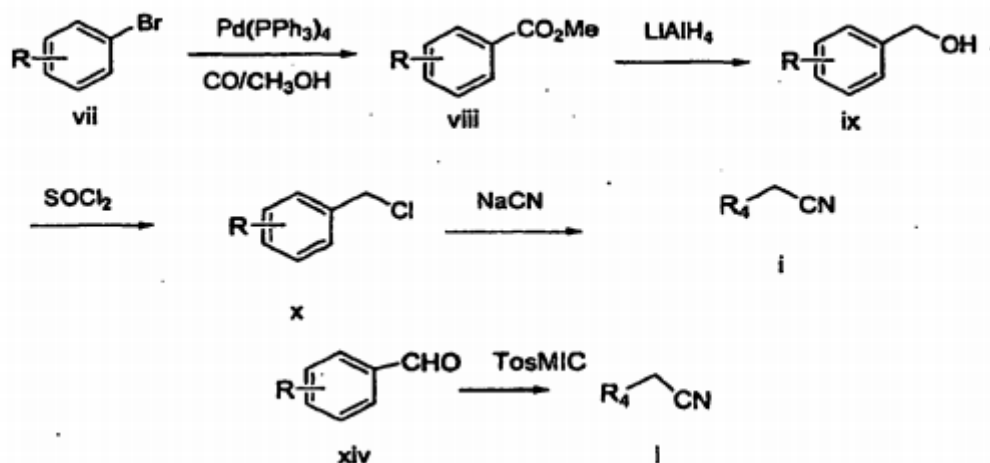
En algunos ejemplos, cuando uno de R_1 es un halógeno, los compuestos de fórmula I se pueden modificar adicionalmente como se muestra a continuación en el Esquema II.



Con respecto al Esquema II, la reacción de la amida v, en la que X es halógeno, con un derivado del ácido borónico vi (etapa e) en el que Z y Z' son independientemente H, alquilo o Z y Z' junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo cicloalifático opcionalmente sustituido de cinco o seis miembros, en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, acetato de paladio o dicloro-[1,1-bis(difenilfosfino) ferroceno] paladio (II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$), proporciona los compuestos de la presente invención en los que uno de R_1 es arilo o heteroarilo.

Los fenilacetnitrilos de fórmula i están disponibles en el mercado o se pueden preparar como se muestra en el Esquema III.

Esquema III

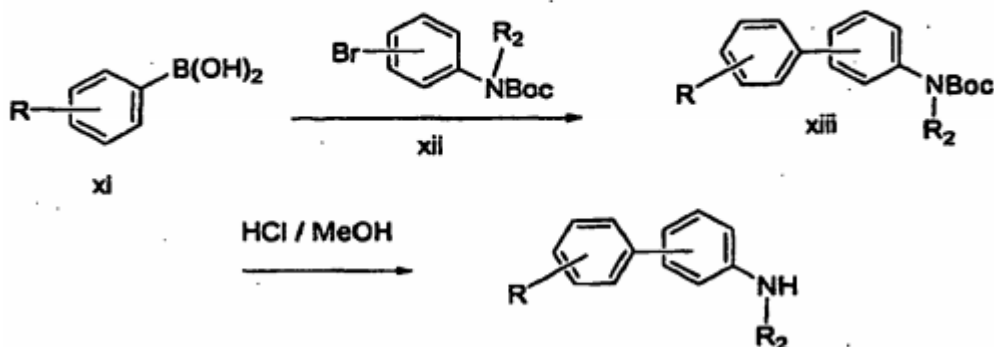


Con respecto al Esquema III, en el que R representa sustituyentes como se ha descrito para R_4 , el bromuro de arilo vii se convierte en el éster viii con monóxido de carbono y metanol en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). El éster viii se reduce al alcohol ix con un reactivo reductor tal como hidruro de litio y aluminio. El alcohol bencílico se convierte en el correspondiente cloruro de bencilo, por ejemplo, con cloruro de tionilo. La reacción del cloruro de bencilo x con un cianuro, por ejemplo cianuro sódico, proporciona los nitrilos de partida i. O el aldehído xiv también se puede convertir en el correspondiente nitrilo i por reacción con el reactivo TosMIC.

Los bromuros de arilo vii están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos.

En algunos ejemplos, las anilinas iv (Esquema I) en las que uno de R_1 es arilo o heteroarilo se pueden preparar como se muestra en el Esquema IV.

Esquema IV



Con respecto al Esquema IV, un ácido aril borónico **xi** se acopla con una anilina **xii** protegida como, por ejemplo, un derivado de terc-butoxicarbonilo (BOC), en presencia de un reactivo de paladio como se ha descrito previamente en el Esquema II para dar **xiii**. La retirada del grupo protector en condiciones conocidas tales como HCl acuoso proporciona la anilina sustituida deseada.

Los ácidos borónicos están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos.

En algunos ejemplos, **R₁** y **R₄** pueden contener funcionalidad tal como, por ejemplo, un carboxilato, un nitrilo o una amina, que se pueden modificar adicionalmente usando procedimientos conocidos. Por ejemplo, los carboxilatos se pueden convertir en amidas o carbamatos; las aminas se pueden convertir en amidas, sulfonamidas o carbamatos; los nitrilos se pueden reducir a compuestos de metil amino que a su vez se pueden convertir adicionalmente en derivados amina.

Formulaciones, administraciones, y usos

Composiciones farmacéuticamente aceptables

Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, se proporcionan las composiciones farmacéuticamente aceptables, en las que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos como se describe en el presente documento, y comprenden opcionalmente un vehículo, un adyuvante o un medio de soporte farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, estas composiciones comprenden opcionalmente adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También se apreciará que determinados de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en su forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, en forma de un derivado o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable. Un derivado o un profármaco farmacéuticamente aceptable incluye, sales, ésteres, sales de dichos ésteres, o cualquier otro aducto o derivado farmacéuticamente aceptable que después de la administración a un paciente con la necesidad es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como se ha descrito de otro modo en el presente documento, o un metabolito o resto del mismo.

Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del criterio médico bien fundado, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y de los animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal o sal de un éster no tóxica de un compuesto de la presente invención que, después de la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito o resto del mismo inhibitoriamente activo.

Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, *y col.* describe las sales farmacéuticamente aceptables al detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las obtenidas a partir de ácidos y de bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición ácida no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros procedimientos usados en la técnica tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato,

alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, propionato de ciclopentano, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato, y similares. Las sales derivadas de las bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y N^+ (alquilo C_{1-4})₄. La presente invención también concibe la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos desvelados en el presente documento. Los productos solubles en agua o en aceite o dispersables se pueden obtener por dicha cuaternización. Las sales representativas de metal alcalino o alcalinotérreo incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Las sales adicionales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, los cationes no tóxicos amonio, amonio cuaternario, y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un vehículo, adyuvante, o medio de soporte farmacéuticamente aceptable, que, como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes, u otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o de suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulgentes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, ya que se adaptan a la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Decimosexta Edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) desvela diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y en las técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en el grado en el que cualquier vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la presente invención, tales como mediante la producción de cualquier efecto biológico no deseado o de otro modo interactuando de una forma perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla como que está dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxiopropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar, agentes de tamponamiento tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos, suero salino isotónico; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

Usos de los compuestos y de las composiciones farmacéuticamente aceptables

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos para el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno implicados por la actividad del transportador ABC. En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno implicados por una deficiencia de la actividad del transportador ABC.

En determinadas realizaciones preferentes, la presente invención proporciona compuestos para el tratamiento de Fibrosis quística, Enfisema hereditario, Hemocromatosis hereditaria, Deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, tales como la deficiencia de proteína C, Angioedema hereditario de tipo 1, Deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como Hipercolesterolemia familiar, Quilomicronemia de tipo 1, Abetalipoproteinemia, Enfermedades del almacenamiento lisosomal, tales como la enfermedad de célula I/Pseudo-Hurler, Mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, Poliendocrinopatía/Hiperinsulinemia, Diabetes mellitus, Enanismo de Laron, Deficiencia de mieloperoxidasa, Hipoparatiroidismo primario, Melanoma, Glucanosis CDG de tipo 1, Enfisema hereditario, Hipertiroidismo congénito, Osteogénesis imperfecta, Hipofibrinogenemia hereditaria, Deficiencia de ACT, Diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, Síndrome de Charcot-Marie Tooth, Enfermedad de Perliazeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, Esclerosis lateral amiotrófica, Parálisis supranuclear progresiva, Enfermedad de Pick, diversos trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, Ataxia espinocerebelar de tipo I, Atrofia muscular espinal y bulbar, Distrofia Dentatorrubro pálido-luisiana y miotónica, así como las Encefalopatías espongiiformes, tales como Enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob, (debida al defecto del procesamiento de la proteína del Prión), Enfermedad de Fabry, Síndrome de Straussler-Scheinker, diarrea secretora, enfermedad renal poliquística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco, y Síndrome de Sjögren, que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de

fórmula (I), o una realización preferente de la misma como se ha expuesto anteriormente.

De acuerdo con una realización alternativa preferente, la presente invención proporciona compuestos para el tratamiento de la fibrosis quística que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una composición que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula (1), o una realización preferente de la misma como se ha expuesto anteriormente.

De acuerdo con la presente invención una "cantidad eficaz" del compuesto o de la composición farmacéuticamente aceptable es aquella cantidad eficaz para el tratamiento o disminución de la gravedad de uno o más de Fibrosis quística, Enfisema hereditario, Hemocromatosis hereditaria, Deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, tales como la deficiencia de proteína C, Angioedema hereditario de tipo 1, Deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como la Hipercolesterolemia familiar, Quilomicronemia de tipo 1, Abetalipoproteinemia, Enfermedades del almacenamiento lisosomal, tales como la enfermedad de célula I/Pseudo-Hurler, Mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, Poliendocrinopatía/Hiperinsulinemia, Diabetes mellitus, Enanismo de Laron, Deficiencia de mieloperoxidasa, Hipoparatiroidismo primario, Melanoma, Glucanosis CDG de tipo 1, Enfisema hereditario, Hipertiroidismo congénito, Osteogénesis imperfecta, Hipofibrinogenemia hereditaria, Deficiencia de ACT, Diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, Síndrome de Charcot-Marie Tooth, Enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, Esclerosis lateral amiotrófica, Parálisis supranuclear progresiva, Enfermedad de Pick, diversos trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, Ataxia espinocerebelar de tipo I, Atrofia muscular espinal y bulbar, Distrofia Dentatorrubro pálido-louisiana y Miotónica, así como Encefalopatías espongiiformes, tales como Enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob, Enfermedad de Fabry, Síndrome de Straussler-Scheinker, diarrea secretora, enfermedad renal poliquística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco, y Síndrome de Sjögren.

Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para el tratamiento o la disminución de la gravedad de uno o más de Fibrosis quística, Enfisema hereditario, Hemocromatosis hereditaria, Deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, tales como la deficiencia de proteína C, Angioedema hereditario de tipo 1, Deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como Hipercolesterolemia familiar, Quilomicronemia de tipo 1, Abetalipoproteinemia, Enfermedades del almacenamiento lisosomal, tales como la enfermedad de célula I/Pseudo-Hurler, Mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, Poliendocrinopatía/Hiperinsulinemia, Diabetes mellitus, Enanismo de Laron, Deficiencia de mieloperoxidasa, Hipoparatiroidismo primario, Melanoma, Glucanosis CDG de tipo 1, Enfisema hereditario, Hipertiroidismo congénito, Osteogénesis imperfecta, Hipofibrinogenemia hereditaria, Deficiencia de ACT, Diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, Síndrome de Charcot-Marie Tooth, Enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, Esclerosis lateral amiotrófica, Parálisis supranuclear progresiva, Enfermedad de Pick, diversos trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, Ataxia espinocerebelar de tipo I, Atrofia muscular espinal y bulbar, Distrofia Dentatorrubro pálido-louisiana y Miotónica, así como Encefalopatías espongiiformes, tales como Enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob, Enfermedad de Fabry, Síndrome de Straussler-Scheinker, diarrea secretora, enfermedad renal poliquística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco, y Síndrome de Sjögren.

La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro sujeto, dependiendo de las especies, edad, y la condición general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente en particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la presente invención se formulan preferentemente en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad diferenciada de agente apropiada para el paciente a tratar. Se entenderá, sin embargo, que la dosificación diaria total de los compuestos y de las composiciones de la presente invención las decidirá el médico asistente dentro del alcance del criterio médico bien fundado. El nivel de dosis eficaz específica para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno, la actividad del compuesto específico usado; la composición específica usada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico usado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico usado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, y más preferentemente un ser humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar a seres humanos y a otros animales por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, por vía intracisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía tópica (como por polvos, pomadas o gotas), por vía bucal, como una pulverización oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se está tratando. En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral o por vía parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes de solubilización y emulgentes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilen glicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino, y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y las mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulgentes y agentes de suspensión, edulcorantes, saborizantes, y agentes perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y los disolventes aceptables que se pueden usar está el agua, la solución de Ringer, la solución de U.S.P. y de cloruro sódico isotónico. Además, aceites, fijos, estériles se usan de forma convencional como un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin se puede usar cualquier aceite no volátil blando que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oléico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o por incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril o en otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo se desea ralentizar la absorción del compuesto a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto después depende de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de un compuesto administrado por vía parenteral se consigue por disolución o suspensión del compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación del compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero usado en particular, se puede controlar la tasa de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que, son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólida para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas de dosificación sólida, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa, y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, y carbonato sódico, e) agentes para retardar la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monostearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y las mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes de opacidad y también pueden ser de una composición que libere solamente el principio o principios activos, o de forma preferente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólida, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es la práctica habitual, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para comprimidos y otros adyuvantes para compresión tales como un estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Pueden contener opcionalmente agentes de opacidad y también pueden ser de una composición que libere solamente el principio o principios activos, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalaciones o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante o tampón necesario si fuera necesario. La formulación oftálmica, gotas para los oídos, y gotas oculares también se contemplan como que están dentro del alcance de la presente invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar una administración controlada de un compuesto en el organismo. Dichas formas de dosificación se preparan disolviendo o administrando el compuesto en el medio adecuado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa se puede controlar proporcionando una membrana para el control de la tasa o por dispersión del compuesto en una matriz polimérica o en un gel.

Como se ha descrito por lo general anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles como moduladores de los transportadores ABC. De este modo, sin desear quedar ligado a ninguna teoría en particular, los compuestos y las composiciones son particularmente útiles para el tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno cuando la hiperactividad o la inactividad de los transportadores ABC están implicadas en la enfermedad, afección, o trastorno. Cuando la hiperactividad o la inactividad de los transportadores ABC están implicadas en una enfermedad, afección, o trastorno en particular, la enfermedad, afección, o trastorno también se puede denominar como una "enfermedad, afección, o trastorno mediada por el transportador ABC". Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos para el tratamiento o disminución de la gravedad de una enfermedad, afección, o trastorno en el que la hiperactividad o la inactividad de un transportador ABC están implicadas en el estado de enfermedad.

La actividad de un compuesto usado en la presente invención como un modulador de un transportador ABC se puede ensayar de acuerdo con procedimientos descritos por lo general en la técnica y los Ejemplos en el presente documento.

También se apreciará que los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden usar en las terapias de combinación, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden administrar simultáneamente con, antes de, o posterior a, uno u otros procedimientos terapéuticos o médicos más deseados. La combinación particular de terapias (agentes terapéuticos o procedimientos) a usar en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los agentes terapéuticos y/o los procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a conseguir. También se apreciará que las terapias usadas puedan conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, el compuesto de la presente invención se puede administrar simultáneamente con otro agente usado para tratar el mismo trastorno), o pueden conseguir efectos diferentes (por ejemplo, el control de cualquier efecto adverso). Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad, o afección en particular, se conocen como "adecuados para la enfermedad, o afección, que se está tratando".

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será más que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende aquel agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones desveladas el momento actual variará de aproximadamente un 50% a un 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende aquel agente como el único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención o las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden incorporar en las composiciones para el recubrimiento de un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. Por consiguiente, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para el recubrimiento de un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención como se ha descrito por lo general anteriormente, y en las clases y subclases del presente documento, y un vehículo adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo implantable. En todavía otro aspecto, la presente invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la presente invención como se ha descrito por lo general anteriormente, y en las clases

y subclases del presente documento, y un vehículo adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo implantable. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de los dispositivos implantables recubiertos se describen en las Patentes de los Estados Unidos de América N° 6.099.562; N° 5.886.026; y N° 5.304.121. Los recubrimientos son típicamente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, vinil acetato de etileno, y las mezclas de los mismos. Los recubrimientos opcionalmente se pueden cubrir adicionalmente con una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o las combinaciones de los mismos para transmitir las características de liberación controlada en la composición.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a la actividad moduladora del transportador ABC en una muestra biológica *in vitro*, cuyo procedimiento comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o con una composición que comprende dicho compuesto. El término "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsado obtenido a partir de un mamífero o de extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La modulación de la actividad del transportador ABC en una muestra biológica es útil para una diversidad de fines que son conocidos por un experto en la materia. Los ejemplos de dichos fines incluyen, pero no se limitan a, el estudio de los transportadores ABC en los fenómenos biológicos y patológicos; y la valoración comparativa de nuevos moduladores de los transportadores ABC.

En aún otra realización, se proporciona un procedimiento de actividad moduladora de un canal de aniones *in vitro* o *in vivo*, que comprende la etapa de puesta en contacto de dicho canal con un compuesto de fórmula (I). En realizaciones preferentes, el canal de aniones es un canal de cloruro o un canal de bicarbonato. En otras realizaciones preferentes, el canal aniónico es un canal de cloruro.

De acuerdo con una realización alternativa, la presente invención proporciona un procedimiento para aumentar el número de transportadores ABC funcionales en una membrana de una célula, que comprende la etapa de puesta en contacto de dicha célula con un compuesto de fórmula (I). El término "transportador ABC funcional" como se usa en el presente documento significa un transportador ABC que es capaz de actividad de transporte. En realizaciones preferentes, dicho transportador ABC funcional es CFTR.

De acuerdo con otra realización preferente, la actividad del transportador ABC se mide midiendo el potencial del voltaje transmembrana. Los medios para medir el potencial de voltaje a través de una membrana en la muestra biológica pueden usar cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica, tales como un ensayo óptico del potencial de membrana o por otros procedimientos electrofisiológicos.

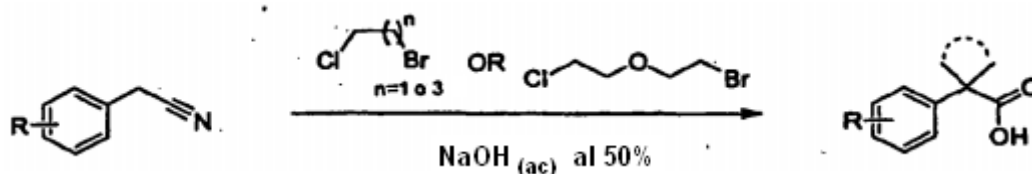
El ensayo óptico de potencial de membrana usa sensores FRET sensibles al voltaje descritos por Gonzalez y Tsien (Véase, Gonzalez, J. E. y R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" *Biophys J* 69(4): 1272-80, y Gonzalez, J. E. y R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" *Chem Biol* 4(4): 269-77) en combinación con instrumentación para medir los cambios de fluorescencia tales como el Lector de Sonda de Voltaje/Iones (VIPR) (Véase, Gonzalez, J. E., K. Oades, y col. (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" *Drug Discov Today* 4(9): 431-439).

Estos ensayos sensibles al voltaje se basan en el cambio en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) entre, el colorante sensible al voltaje, soluble en la membrana DiSBAC₂(3), y un fosfolípido fluorescente, CC2-DMPE, que está unido a la hoja externa de la membrana plasmática y que actúa como un donador de FRET. Los cambios en el potencial de la membrana (V_m) provocan que el DiSBAC₂(3) cargado negativamente se redistribuya a través de la membrana plasmática y que la cantidad de transferencia de energía del CC2-DMPE cambie en consecuencia. Los cambios en la emisión de fluorescencia se pueden controlar usando VIPR™ II, que es un manipulador de líquidos integrado y un detector fluorescente diseñado llevar a cabo identificaciones sistemáticas en base a células en placas de microtitulación de 96 o 384 pocillos.

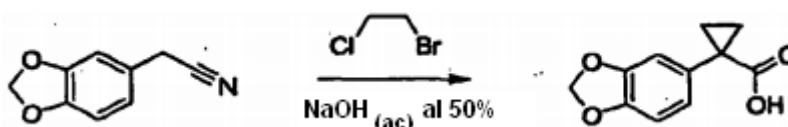
En otro aspecto la presente invención proporciona un kit para su uso en la medida de la actividad de un transportador ABC o de un fragmento del mismo en una muestra biológica *in vitro* o *in vivo* que comprende (i) una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones anteriores; y (ii) instrucciones para a.) poner en contacto la composición con la muestra biológica b.) medir la actividad de dicho transportador ABC o de un fragmento del mismo. En una realización, el kit comprende adicionalmente instrucciones para a.) poner en contacto una composición adicional con la muestra biológica; b.) medir la actividad de dicho transportador ABC o de un fragmento del mismo en presencia de dicho compuesto adicional, y c.) comparar la actividad del transportador ABC en presencia del compuesto adicional con la densidad del transportador ABC en presencia de una composición de fórmula (I). En realizaciones referentes, el kit se usa para medir la densidad de CFTR.

Preparaciones y ejemplos

Procedimiento general 1



Preparación 1: Ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclopropanocarboxílico (A-8)

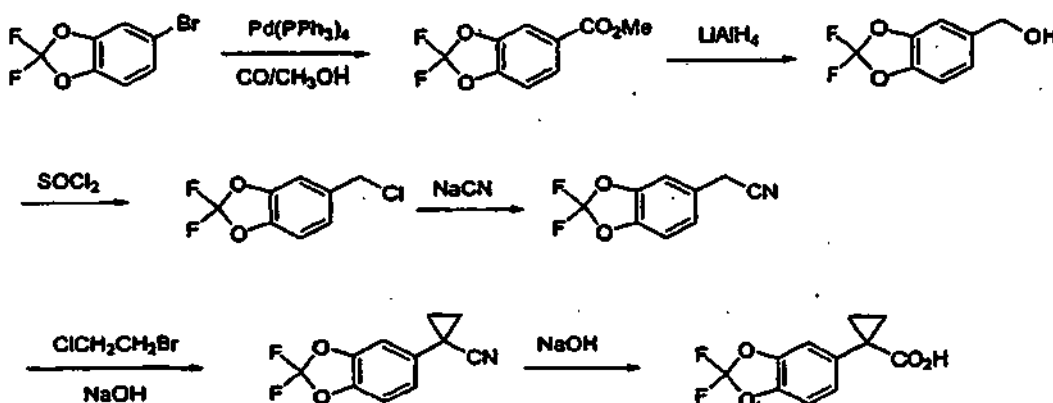


5

Una mezcla de benzo[1,3]dioxol-5-acetonitrilo (5,10 g, 31,7 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (9,00 ml, 109 mmol) y cloruro de benciltriethylamonio (0,181 g, 0,795 mmol) se calentó a 70 °C y después se añadió lentamente a la mezcla hidróxido sódico acuoso (26 ml) al 50% (p/p). La reacción se agitó a 70 °C durante 24 horas y después se calentó a 130 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción de color marrón oscuro se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo una vez con un volumen igual de acetato de etilo y una vez con un volumen igual de diclorometano. La solución acuosa básica se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH menor que 1 y el precipitado se filtró y se lavó con ácido clorhídrico 1 M. El material sólido se disolvió en diclorometano (400 ml) y se extrajo dos veces con los mismos volúmenes de ácido clorhídrico 1 M y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad para dar a un sólido de color blanco a ligeramente blanquecino (5,23 g, 80%) ESI-MS *m/z* calc. 206,1, encontrado 207,1 (M+1)⁺. Tiempo de retención 2,37 minutos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07-1,11 (m, 2H), 1,38-1,42 (m, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,79 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 12,26 (s, 1H).

Preparación 2: Ácido 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-ciclopropanocarboxílico (A-9)

20



Etapa a: Éster metílico del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico

Una solución de 5-bromo-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol (11,8 g, 50,0 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) [Pd(PPh₃)₄, 5,78 g, 5,00 mmol] en metanol (20 ml) que contenía acetonitrilo (30 ml) y trietilamina (10 ml) se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono (379 kPa) a 75 °C (temperatura del baño de aceite) durante 15 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el éster metílico del ácido 2,2-difluoro-benzo [1,3] dioxol-5-carboxílico (11,5 g) en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa b: (2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-metanol

El éster metílico del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico (11,5 g) en bruto disuelto en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro (THF) se añadió lentamente a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (4,10 g, 106 mmol) en THF anhidro (100 ml) a 0 °C. Después, la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de ser

agitado a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con agua (4,1 g), seguido de hidróxido sódico (solución acuosa al 10%, 4,1 ml). La suspensión resultante se filtró y se lavó con THF. El filtrado combinado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar (2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-metanol (7,2 g, 76% en dos etapas) en forma de un aceite incoloro.

5 Etapa c: 5-Clorometil-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol

Se añadió lentamente cloruro de tionilo (45 g, 38 mmol) a una solución de (2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-metanol (7,2 g, 38 mmol) en diclorometano (200 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se evaporó a sequedad. El residuo se repartió entre una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado (100 ml) y diclorometano (100 ml). La fase acuosa separada se extrajo con diclorometano (150 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, filtró, y se evaporó a sequedad para dar 5-clorometil-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol (4,4 g) en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa d: (2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-acetonitrilo

Una mezcla de 5-clorometil-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol (4,4 g) en bruto y cianuro sódico (1,36 g, 27,8 mmol) en dimetilsulfóxido (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad para dar (2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-acetonitrilo (3,3 g) en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa.

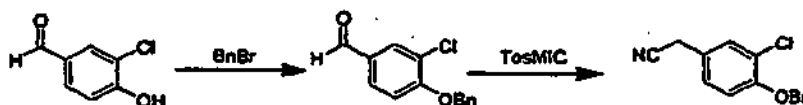
Etapa e: 1-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-ciclopropanocarbonitrilo

Se añadió lentamente hidróxido sódico (solución acuosa al 50%, 10 ml) a una mezcla de (2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-acetonitrilo en bruto, cloruro de benciltriethylamonio (3,00 g, 15,3 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (4,9 g, 38 mmol) a 70 °C. La mezcla se agitó durante una noche a 70 °C antes de diluir la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad para dar 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-ciclopropanocarbonitrilo en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.

25 Etapa f: Ácido 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-ciclopropanocarboxílico (A-9)

A 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-ciclopropanocarbonitrilo (en bruto a partir de la última etapa) se añadió hidróxido sódico acuoso al 10% (50 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción enfriada se lavó con éter (100 ml) y la fase acuosa se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 2 M. El sólido precipitado se filtró para dar ácido 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-ciclopropanocarboxílico en forma de un sólido de color blanco (0,15 g, al 2% durante cuatro etapas). ESI-MS m/z calc. 242,2, encontrado 243,3; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,14-7,04 (m, 2 H), 6,98-6,96 (m, 1 H), 1,74-1,64 (m, 2 H), 1,26-1,08 (m, 2 H).

Preparación 3: 2-(4-(Benciloxi)-3-clorofenil)acetonitrilo



35

Etapa a: 4-Benciloxi-3-cloro-benzaldehído

A una solución de 3-cloro-4-hidroxi-benzaldehído (5,0 g, 32 mmol) y BnBr (6,6 g, 38 mmol) en CH₃CN (100 ml) se añadió K₂CO₃ (8,8 g, 64 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla resultante se vertió en agua (100 ml), y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por columna (éter de petróleo/EtOAc a 15:1) para dar 4-benciloxi-3-cloro-benzaldehído (7,5 g, 95%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,85 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,73 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1 H), 7,47-7,34 (m, 5 H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,26 (s, 2 H).

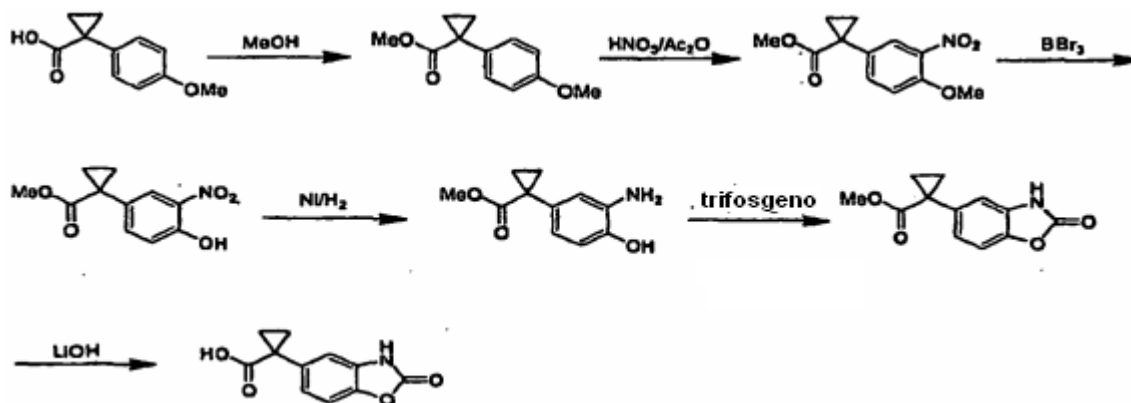
Etapa b: 2-(4-(Benciloxi)-3-clorofenil)acetonitrilo

45 A una suspensión de t-BuOK (11,7 g, 96 mmol) en THF (200 ml) se añadió una solución de TosMIC (9,4 g, 48 mmol) en THF (100 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos, se trató con una solución de 4-benciloxi-3-cloro-benzaldehído (7,5 g, 30 mmol) en THF (50 ml) gota a gota, y se continuó con la agitación durante 1,5 horas a -78 °C. Se añadió metanol (30 ml) a la mezcla de reacción enfriada. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se retiró el disolvente de la mezcla de reacción para dar un producto en bruto, que se disolvió en agua (300 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a presión

50

reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc a 10:1) para producir 2-(4-(benciloxi)-3-clorofenil)acetonitrilo (2,7 g, 34%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52-7,32 (m, 6 H), 7,15 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1 H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 3,73 (s, 2 H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 154,0, 136,1, 129,9, 128,7, 128,7, 128,1, 127,2, 127,1, 127,1, 124,0, 123,0, 117,5, 114,4, 70,9, 22,5.

5 **Preparación 4: Ácido 1-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)ciclopropano-carboxílico (A-19)**



Etapa a: Éster metílico del ácido 1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarboxílico

10 A una solución del ácido 1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarboxílico (50,0 g, 0,26 mol) en MeOH (500 ml) se añadió monohidrato del ácido tolueno-4-sulfónico (2,5 g, 13,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 horas. MeOH se retiró por evaporación *al vacío* y se añadió EtOAc (200 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (100 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó *al vacío* para dar el éster metílico del ácido 1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarboxílico (53,5 g, 99%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,25-7,27 (m, 2 H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 1,58 (c, *J* = 3-6 Hz, 2 H), 1,15 (c, *J* = 3,6 Hz, 2 H).

Etapa b: Éster metílico del ácido 1-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-ciclopropanocarboxílico

20 A una solución del éster metílico del ácido 1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarboxílico (30,0 g, 146 mmol) en Ac₂O (300 ml) se añadió una solución de HNO₃ (14,1 g, 146 mmol, 65%) en AcOH (75 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 ~ 5 °C durante 3 h antes de añadir gota a gota HCl ac. (20%) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y después con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó *al vacío* para dar el éster metílico del ácido 1-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-ciclopropanocarboxílico (36,0 g, 98%), que se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,84 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,54 (dd, *J* = 2,1, 8,7 Hz, 1 H), 7,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,65 (s, 3 H), 1,68-1,64 (m, 2 H), 1,22-1,18 (m, 2 H).

25 Etapa c: Éster metílico del ácido 1-(4-hidroxi-3-nitro-fenil)-ciclopropanocarboxílico

30 A una solución del éster metílico del ácido 1-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-ciclopropano-carboxílico (10,0 g, 39,8 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió BBr₃ (12,0 g, 47,8 mmol) a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora, después se permitió calentar a -30 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 horas. Se añadió gota a gota de agua (50 ml) a -20 °C, y la mezcla resultante se dejó calentar temperatura ambiente antes de su extracción con EtOAc (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron *al vacío* para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc a 15:1) para producir el éster metílico del ácido 1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-ciclopropanocarboxílico (8,3 g, 78%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,5 (s, 1 H), 8,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,59 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 1,68-1,64 (m, 2 H), 1,20-1,15 (m, 2 H).

35 Etapa d: Éster metílico del ácido 1-(3-amino-4-hidroxi-fenil)-ciclopropanocarboxílico

40 A una solución del éster metílico del ácido 1-(4-hidroxi-3-nitro-fenil)-ciclopropanocarboxílico (8,3 g, 35,0 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió Ni Raney (0,8 g) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) a 35 °C durante 8 horas. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de Celite y el filtrado se evaporó *al vacío* para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (P.E./EtOAc a 1:1) para dar el éster metílico del ácido 1-(3-amino-4-hidroxi-fenil)-ciclopropanocarboxílico (5,3 g, 74%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,77 (s, 1 H), 6,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 2 H), 3,64 (s, 3H), 1,55-1,52 (m, 2 H), 1,15-1,12 (m, 2 H).

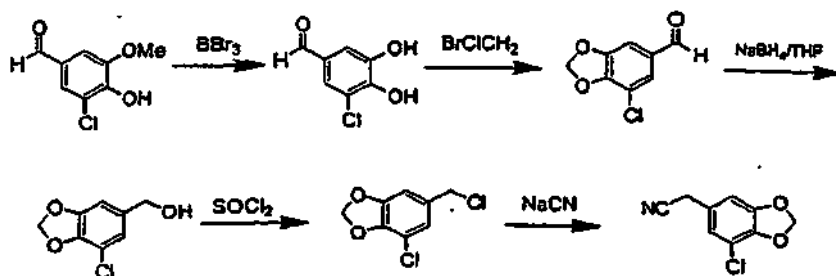
Etapa e: Éster metílico del ácido 1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-il)-ciclopropanocarboxílico

A una solución del éster metílico del ácido 1-(3-amino-4-hidroxi-fenil)-ciclopropanocarboxílico (2,0 g, 9,6 mmol) en THF (40 ml) se añadió trifosgeno (4,2 g, 14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 20 minutos a esta temperatura antes de añadir agua (20 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron al *vacío* para dar el éster metílico del ácido 1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-il)-ciclopropanocarboxílico (2,0 g, 91%), que se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,66 (s, 1 H), 7,13-7,12 (m, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 1,68-1,65 (m, 2 H), 1,24-1,20 (m, 2 H).

Etapa f: Ácido 1-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)ciclopropanocarboxílico

A una solución del éster metílico del ácido 1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-il)-ciclopropanocarboxílico (1,9 g, 8,1 mmol) en MeOH (20 ml) y agua (2 ml) se añadió LiOH·H₂O (1,7 g, 41 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a 50 °C. MeOH se retiró por evaporación al *vacío* antes de añadir agua (100 ml) y EtOAc (50 ml). La fase acuosa se separó, se acidificó con HCl (3 mol/l) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron al *vacío* para dar ácido 1-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)ciclopropanocarboxílico (1,5 g, 84%). RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) δ 12,32 (s, 1 H), 11,59 (s, 1 H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 1,44-1,41 (m, 2 H), 1,13-1,10 (m, 2 H). MS (ESI) m/e (M+H⁺) 218,1.

Preparación 6: 2-(7-Clorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetonitrilo



Etapa a: 3-Cloro-4,5-dihidroxi-benzaldehído

A una suspensión de 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído (10 g, 54 mmol) en diclorometano (300 ml) se añadió BBr₃ (26,7 g, 107 mmol) gota a gota a -40 °C en atmósfera de N₂. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 h y después se vertió en agua enfriada con hielo. El sólido precipitado se filtró y se lavó con éter de petróleo. El filtrado se evaporó a presión reducida para producir 3-cloro-4,5-dihidroxi-benzaldehído (9,8 g, 89%), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa b: 7-Clorobenzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldehído

A una solución de 3-cloro-4,5-dihidroxi-benzaldehído (8,0 g, 46 mmol) y BrClCH₂ (23,9 g, 185 mmol) en DMF seca (100 ml) se añadió Cs₂CO₃ (25 g, 190 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche y después se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para producir 7-clorobenzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldehído (6,0 g, 70%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,74 (s, 1 H), 7,42 (d, J = 0,4 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,15 (s, 2 H).

Etapa c: (7-Clorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metanol

A una solución de 7-clorobenzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldehído (6,0 g, 33 mmol) en THF (50 ml) se añadió NaBH₄ (2,5 g, 64 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min y después se vertió en solución acuosa de NH₄Cl. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida para producir (7-clorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metanol, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa d: 4-Cloro-6-(clorometil)benzo[d][1,3]dioxol

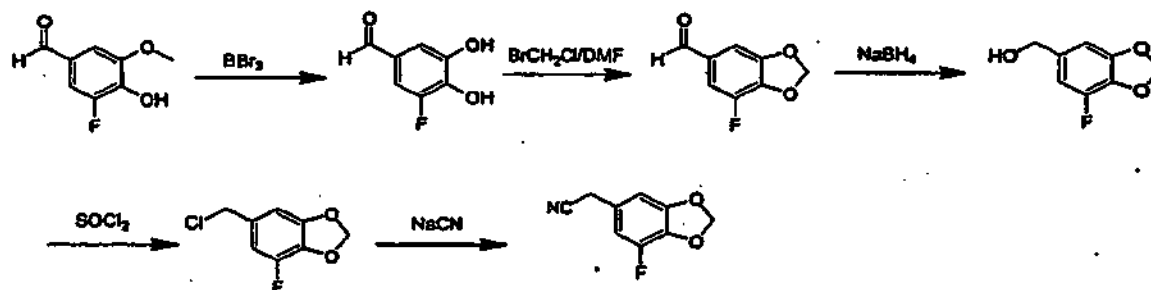
Una mezcla de (7-clorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metanol (5,5 g, 30 mmol) y SOCl₂ (5,0 ml, 67 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se vertió en agua enfriada con hielo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con agua y con solución acuosa de NaHCO₃, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida para

producir 4-cloro-6-(clorometil)benzo[d][1,3]dioxol, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa e: 2-(7-Clorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetonitrilo

Una mezcla de 4-cloro-6-(clorometil)benzo[d][1,3]dioxol (6,0 g, 29 mmol) y NaCN (1,6 g, 32 mmol) en DMSO (20 ml) se agitó a 40 °C durante 1 h y después se vertió en agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida para producir 2-(7-clorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetonitrilo (3,4 g, 58%). RMN ¹H δ 6,81 (s, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,07 (s, 2 H), 3,64 (s, 2 H). RMN ¹³C δ 149,2, 144,3, 124,4, 122,0, 117,4, 114,3, 107,0, 102,3, 23,1.

Preparación 7: 2-(7-Fluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetonitrilo



Etapa a: 3-Fluoro-4,5-dihidroxi-benzaldehído

A una suspensión de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído (1,35 g, 7,94 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió BBr₃ (1,5 ml, 16 mmol) gota a gota a -78 °C en atmósfera de N₂. Después de la adición, la mezcla se calentó a -30 °C y se agitó a esta temperatura durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con diclorometano para producir 3-fluoro-4,5-dihidroxi-benzaldehído (1,1 g, 89%), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa b: 7-Fluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carbaldehído

A una solución de 3-fluoro-4,5-dihidroxi-benzaldehído (1,5 g, 9,6 mmol) y BrClCH₂ (4,9 g, 38,5 mmol) en DMF seca (50 ml) se añadió Cs₂CO₃ (12,6 g, 39 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche y después se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/E.A. = 10/1) para producir 7-fluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carbaldehído (0,80 g, 49%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,78 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J = 1,5, 9,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 6,16 (s, 2 H).

Etapa c: (7-Fluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-metanol

A una solución de 7-fluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carbaldehído (0,80 g, 4,7 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió NaBH₄ (0,36 g, 9,4 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min y después se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc. La fase de EtOAc se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para producir (7-fluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-metanol (0,80 g, 98%), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa d: 6-Clorometil-4-fluoro-benzo[1,3]dioxol

A SOCl₂ (20 ml) se añadió (7-fluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-metanol (0,80 g, 4,7 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1 h y después se calentó a reflujo durante 1 h. El exceso de SOCl₂ se evaporó a presión reducida para dar el producto bruto, que se basificó con NaHCO₃ acuoso saturado a pH ~ 7. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida para dar 6-clorometil-4-fluoro-benzo[1,3]dioxol (0,80 g, 92%), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa e: 2-(7-Fluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetonitrilo

Una mezcla de 6-clorometil-4-fluoro-benzo[1,3]dioxol (0,80 g, 4,3 mmol) y NaCN (417 mg, 8,51 mmol) en DMSO (20 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h y después se vertió en agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de

petróleo/E.A. = 10/1) para producir 2-(7-fluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetonitrilo (530 mg, 70%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,68-6,64 (m, 2 H), 6,05 (s, 2 H), 3,65 (s, 2 H). RMN ¹³C δ 151,1, 146,2, 134,1, 124,2, 117,5, 110,4, 104,8, 102,8, 23,3.

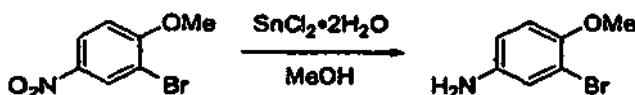
5 Los ácidos adicionales dados en la Tabla 2 estaban disponibles en el mercado o se sintetizaron usando los materiales de partida adecuados y los procedimientos de las preparaciones 1-7.

Tabla 2: Ácidos Carboxílicos.

<u>Ácidos</u>	<u>Nombre</u>
A-1	Ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico
A-2	Ácido 1-(2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico
A-3	Ácido 1-(3-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico
A-4	Ácido 1-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico
A-5	Ácido 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico
A-6	Ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico
A-7	Ácido 1-(3,4-dimetoxifenil)ciclopropanocarboxílico
A-8	Ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclopropanocarboxílico
A-9	Ácido 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-ciclopropanocarboxílico
A-10	Ácido 1-fenilciclopentanocarboxílico
A-11	Ácido 1-(4-clorofenil)ciclopentanocarboxílico
A-12	Ácido 1-(4-metoxifenil)ciclopentanocarboxílico
A-13	Ácido 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopentanocarboxílico
A-14	Ácido 1-fenilciclohexanocarboxílico
A-15	Ácido 1-(4-clorofenil)ciclohexanocarboxílico
A-16	Ácido 1-(4-metoxifenil)ciclohexanocarboxílico
A-17	Ácido 4-(4-metoxifenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico
A-18	Ácido 1-(3-cloro-4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxílico
A-19	Ácido 1-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-5-il)ciclopropanocarboxílico
A-20	Ácido 1-(benzodioxazol-5-il)ciclopropanocarboxílico
A-21	Ácido 1-(7-clorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico

(continuación)

Ácidos	Nombre
A-22	Ácido 1-(7-fluorbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico
A-23	Ácido 1-(3,4-difluorofenil)ciclopropanocarboxílico
A-24	Ácido 1-(1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxílico
A-25	Ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)ciclopropanocarboxílico
A-26	Ácido 1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)ciclopropanocarboxílico
A-27	Ácido 1-(3,4-diclorofenil)ciclopropanocarboxílico
A-28	Ácido 1-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)ciclopropanocarboxílico
A-29	Ácido 1-(4-hidroxi-4-metoxicroman-6-il)ciclopropanocarboxílico
A-30	Ácido 1-(benzofuran-6-il)ciclopropanocarboxílico
A-31	Ácido 1-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)ciclopropanocarboxílico
A-32	Ácido 1-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)ciclopropanocarboxílico
A-33	Ácido 1-(3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)ciclopropanocarboxílico
A-34	Ácido 1-(4-oxocroman-6-il)ciclopropanocarboxílico
A-35	Ácido 1-(espiro[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclobutano]-5-il)ciclopropanocarboxílico
A-36	Ácido 1-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)ciclopropanocarboxílico
A-37	Ácido 1-(6-fluorbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico
A-38	Ácido 1-(croman-6-il)ciclopropanocarboxílico

Preparación 8: 3-Bromo-4-metoxibenzenamina

5

10

2-Bromo-1-metoxi-4-nitrobenzoceno (2,50 g, 10,8 mmol), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (12,2 g, 53,9 mmol) y MeOH (30 ml) se combinaron y se permitió la agitación durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla H_2O (100 ml) y EtOAc (100 ml) dando como resultado la formación de una emulsión espesa. A esto se añadió NaHCO_3 ac. sat. (30 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre MgSO_4 antes de ser filtrados. La concentración del filtrado al vacío dio 2,02 g de un sólido de color blanquecino. Este material se usó sin purificación adicional.

Además de las bromo-anilinas preparadas de acuerdo con la preparación 8, los Ejemplos de bromo anilinas y de bromo nitrobenzenos disponibles en el mercado se dan en la Tabla 3.

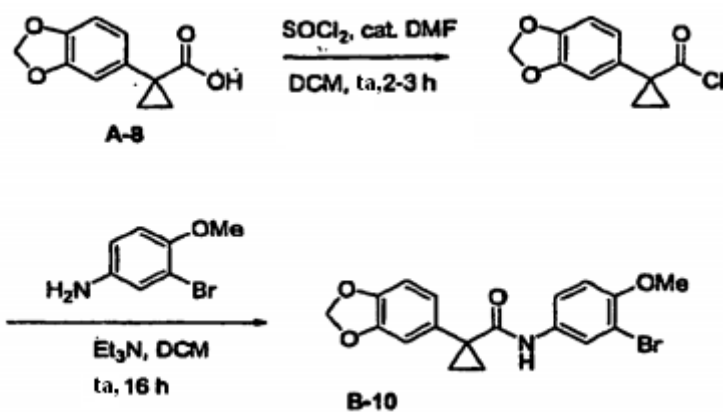
Tabla 3: Ejemplos de anilinas disponibles en el mercado.

Tabla 3: Ejemplos de anilinas disponibles en el mercado

Nombre
4-Bromoanilina
4-Bromo-3-metilnilina
4-Bromo-3-(trifluorometil)anilina
3-Bromoanilina
5-Bromo-2-metilnilina
5-Bromo-2-fluoroanilina
5-Bromo-2-(trifluorometoxi)anilina
3-Bromo-4-metilnilina
3-Bromo-4-fluoroanilina
2-Bromo-1-metoxi-4-nitrobenzeno
2-Bromo-1-cloro-4-nitrobenzeno
4-Bromo-3-metilnilina
3-Bromo-4-metilnilina
3-Bromo-4-(trifluorometoxi)anilina
3-Bromo-5-(trifluorometil)anilina
3-Bromo-2-metilnilina

Preparación 9: 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropano-carboxamida (B-10)

5



Etapa a: Cloruro de 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclopropanocarbonilo

- 5 A un matraz de fondo redondo secado en horno que contenía ácido 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-ciclopropanocarboxílico (A-8) (618 mg, 3,0 mmol) y CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió cloruro de tionilo (1,07 g, 9,0 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar hasta que la evolución del gas se detuvo (2-3 h). El exceso de cloruro de tionilo se retiró al vacío y el residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (3 ml). La mezcla se usó sin manipulación adicional.

Etapa b: 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(3-bromo-4-metoxifenil)-ciclopropanocarboxamida (B-10)

- 10 A una solución de cloruro de 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclopropanocarbonilo en bruto (3,0 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota una solución de 3-bromo-4-metoxibencenamina (3,3 mmol), Et₃N (15 mmol), y CH₂Cl₂ (90 ml). La mezcla se dejó en agitación durante 16 h antes de su dilución con CH₂Cl₂ (500 ml). La solución se lavó con HCl 1 N (2 x 250 ml), NaHCO₃ ac. sat. (2 x 250 ml), después con salmuera (250 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropanocarboxamida (B-10) con una pureza adecuada para ser usada sin purificación adicional.

- 15 La Tabla 4 enumera las *N*-bromofenil amidas preparadas de acuerdo con la preparación 9 y usando los materiales de partida apropiados.

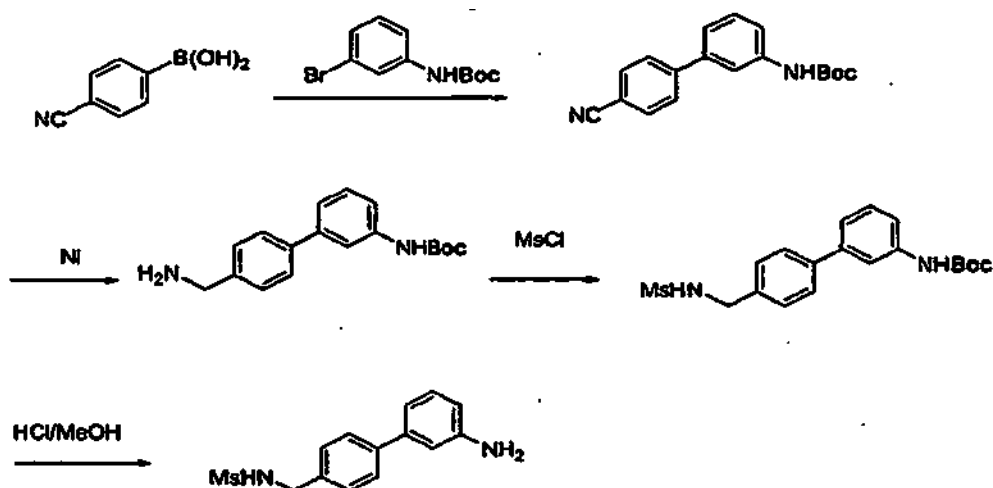
Tabla 4: *N*-bromofenil amidas preparadas de acuerdo con la preparación 9 y usando los materiales de partida apropiados.

Bromuros de arilo	Nombre	Anilinas
B-1	1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)- <i>N</i> -(4-bromofenil)ciclopropanocarboxamida	4-Bromoanilina
B-2	1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)- <i>N</i> -(4-bromo-3-metilfenil)ciclopropanocarboxamida	4-Bromo-3-metilanilina
B-3	1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)- <i>N</i> -(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxamida	4-Bromo-3-(trifluorometil)anilina
B-4	1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)- <i>N</i> -(3-bromofenil)ciclopropanocarboxamida	3-Bromoanilina
B-5	1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)- <i>N</i> -(5-bromo-2-metilfenil)ciclopropanocarboxamida	5-Bromo-2-metilanilina
B-6	1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)- <i>N</i> -(5-bromo-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida	5-Bromo-2-fluoroanilina
B-7	1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)- <i>N</i> -(5-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropanocarboxamida	5-Bromo-2-(trifluorometoxi)anilina
B-8	1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)- <i>N</i> -(3-bromo-4-metilfenil)ciclopropanocarboxamida	3-Bromo-4-metilanilina
B-9	1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)- <i>N</i> -(3-bromo-4-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida	3-Bromo-4-fluoroanilina
B-10	1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)- <i>N</i> -(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropanocarboxamida	3-Bromo-4-metoxibencenamina

(continuación)

Bromuros de arilo	Nombre	Anilinas
B-11	1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3-bromo-4-clorofenil)ciclopropanocarboxamida	3-Bromo-4-cloroanilina
B-13	1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3-bromo-4-isopropilfenil)ciclopropanocarboxamida	3-Bromo-4-isopropilanilina
B-14	N-(4-Bromo-3-metilfenil)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida	4-Bromo-3-metilanilina
B-15	N-(3-Bromo-4-metilfenil)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida	3-Bromo-4-metilanilina
B-16	1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3-bromo-4-terc-butilfenil)ciclopropanocarboxamida	3-Bromo-4-terc-butilanilina
B-18	1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3-bromo-4-etilfenil)ciclopropanocarboxamida	3-Bromo-4-etilanilina
B-19	1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropanocarboxamida	3-Bromo-4-(trifluorometoxi)anilina
B-20	1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(5-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)ciclopropanocarboxamida	5-Bromo-2-fluoro-4-metilanilina
B-21	1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3-bromo-5-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxamida	3-Bromo-5-(trifluorometil)anilina
B-22	1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3-bromo-2-metilfenil)ciclopropanocarboxamida	3-Bromo-2-metilanilina
B-23	N-(3-Bromo-4-(3-metiloxetan-3-il)fenil)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida	3-Bromo-4-(3-metiloxetan-3-il)anilina
B-24	N-(3-Bromo-4-metilfenil)-1-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxamida	3-Bromo-4-metilanilina

Preparación 10: ((3'-Aminobifenil-4-il)metil)-metanosulfonamida (C-1)



Etapa a: Éster *tert*-butílico del ácido (4'-ciano-bifenil-3-il)-carbámico

Una mezcla del ácido 4-cianobencenoborónico (14,7 g, 0,10 mol), éster *tert*-butílico del ácido 3-bromo-fenil-carbámico (27,2 g, 0,10 mol), Pd(Ph₃P)₄ (11,6 g, 0,01 mol) y K₂CO₃ (21 g, 0,15 mol) en DMF/H₂O (1:1, 350 ml) se agitó en atmósfera de argón a 80 °C durante una noche. La DMF se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml). La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc a 50:1) sobre gel de sílice para dar el éster *tert*-butílico del ácido (4'-ciano-bifenil-3-il)-carbámico (17 g, 59%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,32-7,48 (m, 3 H), 1,47 (s, 9 H).

Etapa b: Éster *tert*-butílico del ácido (4'-aminometil-bifenil-3-il)-carbámico

Una suspensión del éster *tert*-butílico del ácido (4'-ciano-bifenil-3-il)-carbámico (7,6 g, 26 mmol) y Ni Raney (1 g) en EtOH (500 ml) y NH₃·H₂O (10 ml) se hidrogenó a 345 kPa de H₂ a 50 °C durante 6 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a sequedad para dar el éster *tert*-butílico del ácido (4'-aminometil-bifenil-3-il)-carbámico, que se usó directamente en la siguiente etapa.

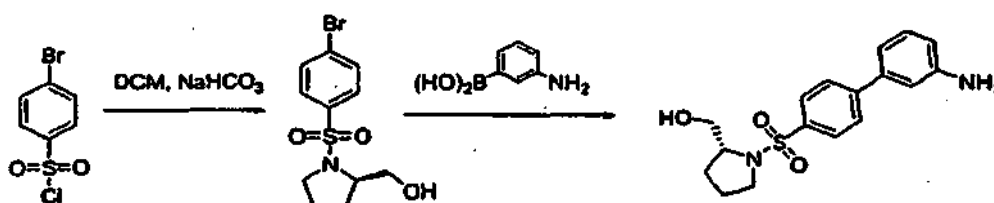
Etapa c: Éster *tert*-butílico del ácido [4'-(metanosulfonilamino-metil)-bifenil-3-il]-carbámico

A una solución del éster *tert*-butílico del ácido (4'-aminometil-bifenil-3-il)-carbámico en bruto (8,2 g 27 mmol) y Et₃N (4,2 g, 40 mmol) en diclorometano (250 ml) se añadió gota a gota MsCl (3,2 g, 27 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min y después se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a sequedad. El residuo se recrystalizó con DCM/éter pet (1:3) para dar el éster *tert*-butílico del ácido [4'-(metanosulfonilamino-metil)-bifenil-3-il]-carbámico (7,5 g, rendimiento 73%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,23-7,41 (m, 5 H), 6,57 (s, 1 H), 4,65-4,77. (m, 1H), 4,35 (d, J = 6 Hz, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 1,53 (s, 9 H).

Etapa d: N-((3'-Aminobifenil-4-il)metil)metanosulfonamida

Una solución del éster *tert*-butílico del ácido [4'-(metanosulfonilamino-metil)-bifenil-3-il]-carbámico (5 g, 13 mmol) en HCl/MeOH (4M, 150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se lavó con éter para dar el compuesto objetivo N-((3'-aminobifenil-4-il)metil)metanosulfonamida en forma de su sal de HCl (3,0 g, 71%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,54-7,71 (m, 6 H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,19 (s, 2 H), 2,87 (s, 3 H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 277,0.

30 **Preparación 11:** (*R*)-(1-(3'-Aminobifenil-4-ilsulfonil)pirrolidin-2-il)metanol (C-2)



Etapa a: (R)-Bromo-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-metanol

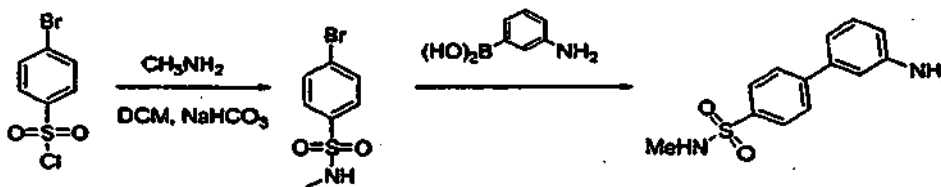
A una mezcla de NaHCO₃ ac. sat (44 g, 0,53 mol), CH₂Cl₂ (400 ml) y (R)-pirrolidin-2-il-metanol (53 g, 0,53 mol) se añadió cloruro de 4-bromo-bencenosulfonilo (130 g, 0,50 mol) en CH₂Cl₂ (100 ml). La reacción se agitó a 20 °C durante una noche. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente a presión reducida proporcionó (R)-[1-(4-bromo-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-metanol (145 g, en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,66-7,73 (m, 4 H), 3,59-3,71 (m, 3 H), 3,43-3,51 (m, 1H), 3,18-3,26 (m, 1 H), 1,680-1,88 (m, 3 H), 1,45-1,53 (m, 1 H).

Etapa b: (R)-(1-(3'-Aminobifenil-4-ilsulfonil)pirrolidin-2-il)metanol (C-2)

A una solución de (R)-[1-(4-bromo-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-metanol (1,6 g, 5,0 mmol) en DMF (10 ml) se añadió ácido 3-amino-fenilo borónico (0,75 g, 5,5 mmol), Pd(PPh₃)₄ (45 mg, 0,15 mmol), carbonato potásico (0,75 g, 5,5 mmol) y agua (5 ml). La mezcla resultante se desgasificó mediante burbujeo suave de argón a través de la solución durante 5 minutos a 20 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice, que se lavó con CH₂Cl₂ (25 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto, que se lavó con EtOAc para dar (R)-(1-(3'-aminobifenil-4-ilsulfonil)pirrolidin-2-il)metanol puro (C-2) (810 mg, 49%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,23-7,28 (m, 1 H), 6,98 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 3,66-3,77 (m, 3 H), 3,45-3,53 (m, 1 H), 3,26-3,34 (m, 1 H), 1,68-1,88 (m, 3 H), 1,45-1,55 (m, 1 H). MS (ESI) m/e (M+H⁺) 333,0.

Preparación 12: 3'-Amino-N-metilbifenil-4-sulfonamida (C-3)

20



Etapa a: 4-Bromo-N-metil-bencenosulfonamida

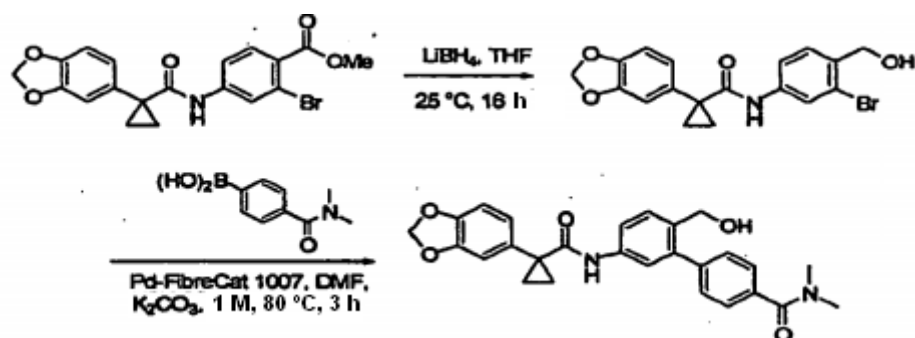
A una mezcla de NaHCO₃ ac. sat (42 g, 0,50 mol), CH₂Cl₂ (400 ml) y metilamina (51,7 g, 0,50 mol, 30% en metanol) se añadió una solución de cloruro de 4-bromo-bencenosulfonilo (130 g, 0,50 mol) en CH₂Cl₂ (100 ml). La reacción se agitó a 20 °C durante una noche. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente a presión reducida proporcionó 4-bromo-N-metil-bencenosulfonamida (121 g, en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,65-7,74 (m, 4 H), 4,40 (a, 1 H), 2,67 (d, J = 5,4 Hz, 3 H).

Etapa b: 3'-Amino-N-metilbifenil-4-sulfonamida (C-3)

A una solución de 4-bromo-N-metil-benceno sulfonamida (2,49 g, 10 mmol) en DMF (20 ml) se añadió ácido 3-amino-fenilo borónico (1,51 g, 11 mmol), Pd(PPh₃)₄ (90 mg, 0,30 mmol), carbonato potásico (1,52 g, 11 mmol) y agua (5 ml). La mezcla resultante se desgasificó mediante burbujeo suave de argón a través de la solución durante 5 minutos a 20 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice, que se lavó con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto, que se lavó con EtOAc para dar 3'-amino-N-metilbifenil-4-sulfonamida pura (C-3) (1,3 g, 50%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,95-7,01 (m, 2 H), 6,73-6,77 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H). MS (ESI) m/e (M+H⁺) 263,0.

Preparación 13: 5'-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2'-(hidroximetil)-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida

40



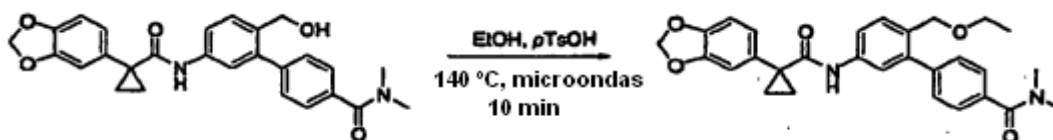
Etapa a: 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3-bromo-4-(hidroximetil)fenil) ciclopropanocarboxamida

4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2-bromobenzoato de metilo (4,12 g, 9,9 mmol) se añadió a una solución de LiBH₄ (429 mg, 19,8 mmol) en THF/éter/H₂O (20/20/1 ml) y se dejó en agitación a 25 °C. Después de 16 horas, la reacción se interrumpió con H₂O (10 ml). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (25 ml) y se extrajo con HCl 1 N (30 ml x 3) y salmuera (30 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un 0-100% de acetato de etilo en hexanos) para producir 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3-bromo-4-(hidroximetil)fenil) ciclopropanocarboxamida (2,84 g, 74%). ESI-MS m/z calc. 389,0, encontrado 390,1 (M+1)⁺; tiempo de retención 2,91 minutos.

Etapa b: 5'-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2'-(hidroximetil)-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida

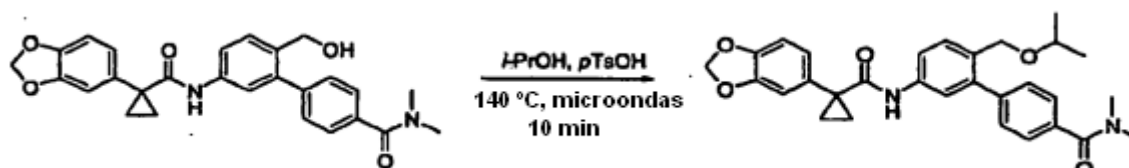
Se combinaron 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3-bromo-4-(hidroximetil)-fenil)ciclopropanocarboxamida (39 mg, 0,10 mmol), ácido 4-(dimetilcarbamoil)-fenilborónico (29 mg, 0,15 mmol), K₂CO₃ 1 M (0,3 ml, 0,3 mmol), Pd-FibreCat 1007 (8 mg, 0,1 mmol), y *N,N*-dimetilformamida (1 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para producir 5'-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2'-(hidroximetil)-*N,N*-dimetilbifenil-4-carboxamida (16 mg, 34%). ESI-MS m/z calc. 458,5, encontrado 459,5 (M+1)⁺; Tiempo de retención 2,71 minutos.

Preparación 14: 5'-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2'-(etoximetil)-*N,N*-dimetilbifenil-4-carboxamida



5'-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2'-(hidroximetil)-*N,N*-dimetilbifenil-4-carboxamida (49 mg, 0,10 mmol) y ácido *para*-toluenosulfónico (38 mg, 0,2 mmol) se disolvieron en etanol (1,0 ml) y se irradiaron en el microondas a 140 °C durante 10 minutos. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para producir el producto puro (6,4 mg, 13%). ESI-MS m/z calc. 486,2, encontrado 487,5 (M+1)⁺; tiempo de retención 3,17 minutos.

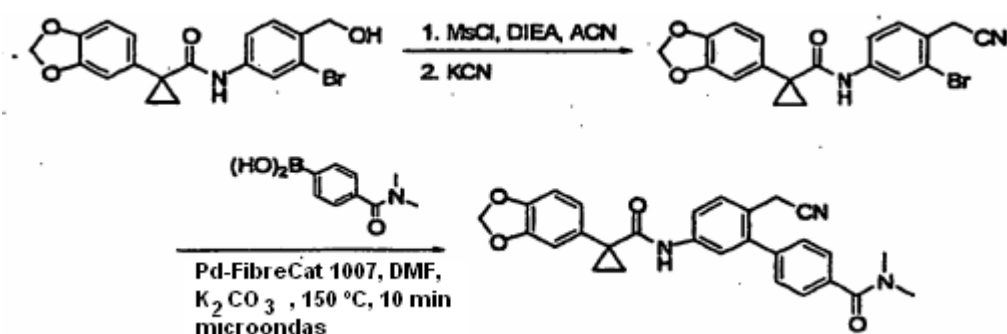
Preparación 15: 5'-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2'-(isopropoximetil)-*N,N*-dimetilbifenil-4-carboxamida



5'-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2'-(hidroximetil)-*N,N*-dimetilbifenil-4-carboxamida (46 mg, 0,10 mmol) y ácido *para*-toluenosulfónico (38 mg, 0,2 mmol) se disolvieron en isopropanol (1,0 ml) y se irradiaron en

el microondas a 140 °C durante 10 minutos. Los extractos volátiles se retiraron al *vacío* y el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para producir el producto puro (22 mg, 44%). ESI-MS *m/z* calc. 500,2, encontrado 501,3 ($M+1$)⁺; tiempo de retención 3,30 minutos.

5 **Preparación 16:** 5'-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2'-(cianometil)-*N,N*-dimetilbifenil-4-carboxamida



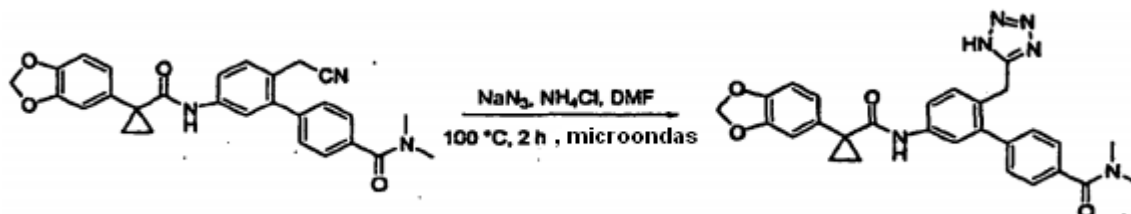
Etapa a: 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(3-bromo-4-(cianometil)fenil)ciclopropano carboxamida

- 10 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(3-bromo-4-(hidroximetil)fenil) ciclopropanocarboxamida (1,08 g, 2,78 mmol), cloruro de metanosulfonilo (024 ml, 3,1 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,72 ml, 4,1 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (27 ml) a 25 °C. Después de la disolución completa, se añadió KCN (450 mg, 6,95 mmol) y la reacción se agitó durante 14 d. La reacción se diluyó con diclorometano (25 ml) y se lavó con agua (25 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un 0-100% de acetato de etilo en hexanos) para producir 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(3-bromo-4-(cianometil)fenil) ciclopropano carboxamida (514 mg, 46%). ESI-MS *m/z* calc. 398,0, encontrado 399,1 ($M+1$)⁺; tiempo de retención 3,24 minutos.
- 15

Etapa b: 5'-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2'-(cianometil)-*N,N*-dimetilbifenil-4-carboxamida

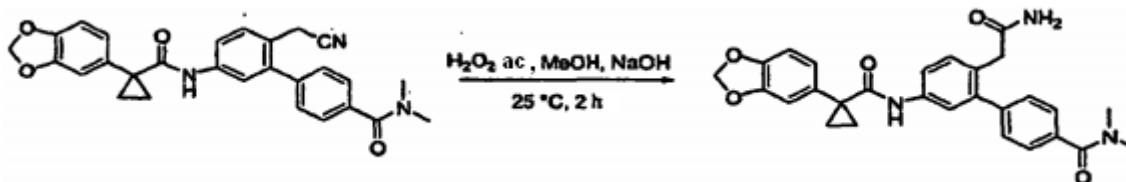
- 20 Se combinaron 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(3-bromo-4-(cianometil)fenil)ciclopropanocarboxamida (40 mg, 0,10 mmol), ácido 4-(dimetilcarbamoil)fenilborónico (29 mg, 0,15 mmol), K₂CO₃ 1 M (0,2 ml, 0,2 mmol), Pd-FibreCat 1007 (8 mg, 0,1 mmol), y *N,N*-dimetilformamida (1 ml). La mezcla se irradió en el microondas a 150 °C durante 10 minutos. Los extractos volátiles se retiraron al *vacío* y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un 0-100% de acetato de etilo en hexanos) para producir 5'-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2'-(cianometil)-*N,N*-dimetilbifenil-4-carboxamida (9,1 mg, 20%). ESI-MS *m/z* calc. 467,2, encontrado 468,5 ($M+1$)⁺; tiempo de retención 2,96 minutos.
- 25

Preparación 17: 2'-((1H-Tetrazol-5-il)metil)-5'-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-*N,N*-dimetil-bifenil-4-carboxamida



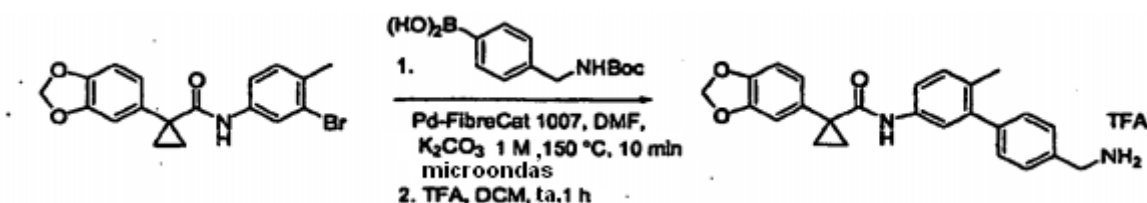
- 30 5'-(1-Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2'-(cianometil)-*N,N*-dimetilbifenil-4-carboxamida (32 mg, 0,070 mmol), azida sódica (55 mg, 0,84 mmol) y cloruro de amonio (45 mg, 0,84 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) y se irradió en el microondas a 100 °C durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para producir 2'-((1H-tetrazol-5-il)metil)-5'-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropano carboxamido)-*N,N*-dimetilbifenil-4-carboxamida (9,2 mg, 26%). ESI-MS *m/z* calc. 510,2, encontrado 511,5 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención 2,68 minutos.
- 35

Preparación 18: 2'-(2-Amino-2-oxoetil)-5'-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-*N,N*-dimetilbifenil-4-carboxamida



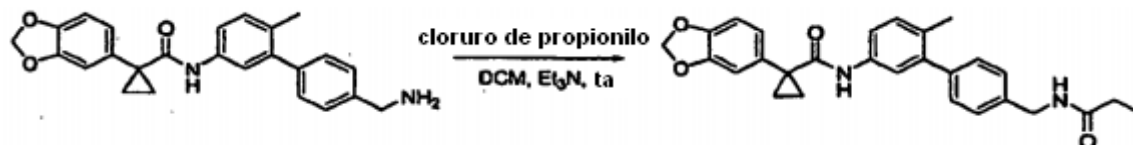
- 5 5'-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2'-(cianometil)-*N,N*-dimetilbifenil-4-carboxamida (58 mg, 0,12 mmol), H₂O₂ (solución en agua al 30% en peso, 36 µl, 1,2 mmol), y NaOH (10% en peso en agua, 0,15 ml, 0,42 mmol) se disolvieron en MeOH (1,2 ml) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para producir 2'-(2-amino-2-oxoetil)-5'-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-*N,N*-dimetilbifenil-4-carboxamida (14 mg, 23%). ESI-MS *m/z* calc. 485,2, encontrado 486,5 (M+1)⁺; Tiempo de retención 2,54 minutos.

Preparación 19: *N*-(4'-(Aminometil)-6-metilbifenil-3-il)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida



- 15 Se combinaron 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(3-bromo-4-metilfenil)ciclopropanocarboxamida (37 mg, 0,10 mmol), ácido 4-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenilborónico (37 mg, 0,15 mmol), K₂CO₃ 1 M (0,2 ml, 0,2 mmol), Pd-Fibre-Cat 1007 (8 mg, 0,1 mmol), y *N,N*-dimetilformamida (1 ml). La mezcla se irradió en el microondas a 150 °C durante 10 minutos. La reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa. El material obtenido se disolvió en diclorometano (2 ml) que contenía ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. La reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4'-(aminometil)-6-metilbifenil-3-il)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida en forma de la sal de TFA (8,1 mg, 20%). ESI-MS *m/z* calc. 400,2, encontrado 401,5 (M+1)⁺; tiempo de retención 2,55 minutos.

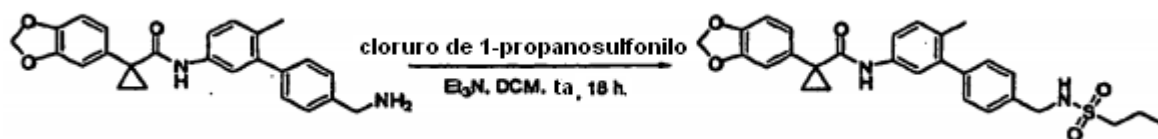
Preparación 20: 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(6-metil-4'-(propionamidometil)bifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida



- 25 *N*-(4'-(Aminometil)-6-metilbifenil-3-il)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida (40 mg, 0,10 mmol), cloruro de propionilo (8,7 µl, 0,10 mmol) y Et₃N (28 µl, 0,20 mmol) se disolvieron en diclorometano (1,0 ml) y se permitió la agitación a 25 °C durante 3 horas. Los extractos volátiles se retiraron al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para producir 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(6-metil-4'-(propionamidometil)bifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida (13 mg, 28%). ESI-MS *m/z* calc. 456,5, encontrado 457,5 (M+1)⁺; tiempo de retención 3,22 minutos.

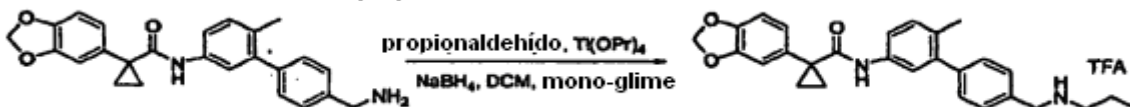
Preparación 21: 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(6-metil-4'-(propilsulfonamidometil)bifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida

- 35



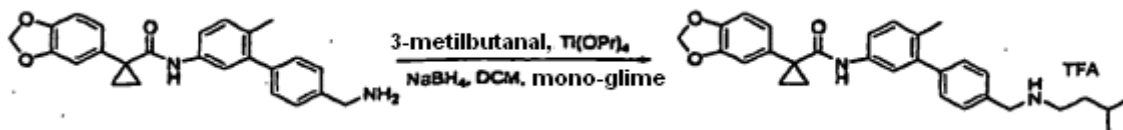
5 *N*-(4'-(Aminometil)-6-metilbifenil-3-il)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida (40 mg, 0,10 mmol), cloruro de 1-propanosulfonilo (11 μ l, 0,10 mmol) y Et₃N (28 μ l, 0,20 mmol) se disolvieron en diclorometano (1,0 ml) y se permitió la agitación a 25 °C durante 16 horas. Los extractos volátiles se retiraron al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para producir 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(6-metil-4'-(propilsulfonamidometil)bifenil-3-il) ciclopropanocarboxamida (5,3 mg, 10%). ESI-MS *m/z* calc. 506,6, encontrado 507,3 (M+1)⁺; tiempo de retención 3,48 minutos.

10 **Preparación 22:** 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(6-metil-4'-(propilamino)metil)bifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida



15 *N*-(4'-(Aminometil)-6-metilbifenil-3-il)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida (40 mg, 0,10 mmol), propionaldehído (5,1 μ l, 0,10 mmol) y Ti(OPr)₄ (82 μ l, 0,30 mmol) se disolvieron en diclorometano (1,0 ml) y mono-glime (1,0 ml). La mezcla se dejó en agitación a 25 °C durante 16 horas. Se añadió NaBH₄ (5,7 mg, 0,15 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h adicional. La reacción se diluyó hasta 5 ml con diclorometano antes de añadir agua (5 ml). La reacción se filtró a través de celite para retirar las sales de titanio y las fases se separaron. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para producir 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(6-metil-4'-(propilamino)metil)bifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida (7,8 mg, 14%). ESI-MS *m/z* calc. 442,6, encontrado 443,5 (M+1)⁺; tiempo de retención 2,54 minutos.

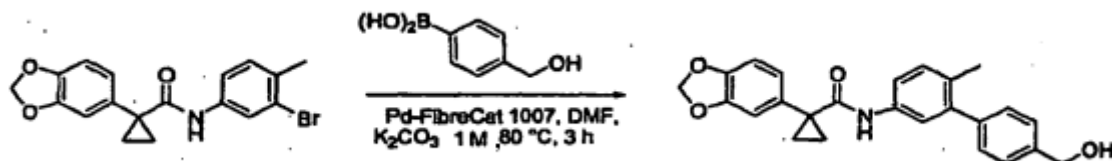
20 **Preparación 23:** 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(4'-(isopentilamino)metil)-6-metilbifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida



25 *N*-(4'-(Aminometil)-6-metilbifenil-3-il)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida (40 mg, 0,10 mmol), 3-metilbutanal (8,6 mg, 0,10 mmol) y Ti(OPr)₄ (82 μ l, 0,30 mmol) se disolvieron en diclorometano (1,0 ml) y mono-glime (1,0 ml) y se permitió la agitación a 25 °C durante 16 horas. Se añadió NaBH₄ (5,7 mg, 0,15 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h adicional. La reacción se diluyó hasta 5 ml con diclorometano antes de añadir agua (5 ml). La reacción se filtró a través de celite para retirar las sales de titanio y las fases se separaron. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para producir 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(4'-(isopentilamino)metil)-6-metilbifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida (5,7 mg, 10%). ESI-MS *m/z* calc. 470,3, encontrado 471,5 (M+1)⁺; tiempo de retención 2,76 minutos.

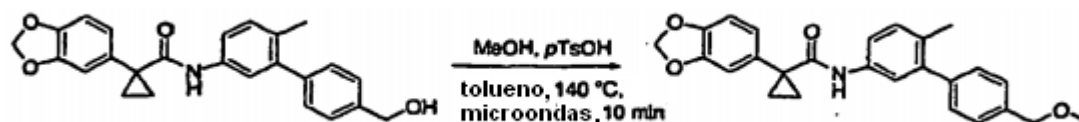
30 **Preparación 24:** 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(4'-(hidroximetil)-6-metilbifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida

35



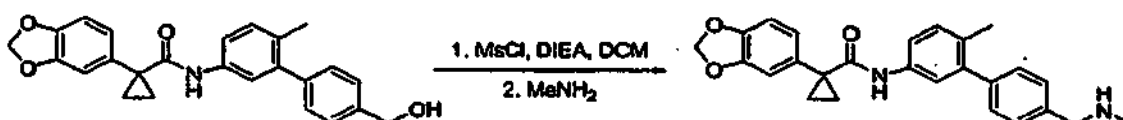
Se combinaron 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3-bromo-4-metilfenil)ciclopropanocarboxamida (3,0 g, 8,1 mmol), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (1,5 g, 9,7 mmol), K₂CO₃ 1 M (16 ml, 16 mmol), Pd-FibreCat 1007 (640 mg), y *N,N*-dimetilformamida (80 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. Los extractos volátiles se retiraron al *vacío* y el residuo se disolvió de nuevo en diclorometano (100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con HCl 1 N (100 ml x 2), después se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(4'-(hidroximetil)-6-metilbifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida (1,9 g, 59%). ESI-MS *m/z* calc. 401,5, encontrado 402,5 (M+1)⁺; tiempo de retención 3,18 minutos.

Preparación 25: 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(4'-(metoximetil)-6-metilbifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida



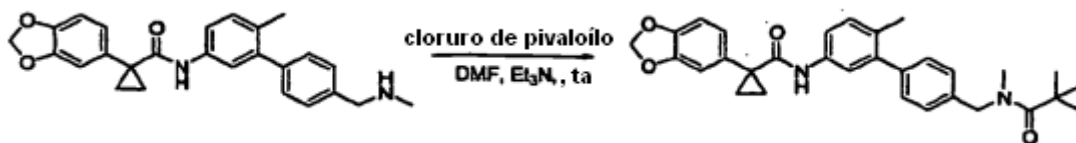
1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(4'-(hidroximetil)-6-metilbifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida (40 mg, 0,10 mmol), ácido *para*-toluenosulfónico (24 mg, 0,13 mmol) y MeOH (53 μl, 1,3 mmol) se disolvieron en tolueno (2,0 ml) y se irradió en el microondas a 140 °C durante 10 minutos. Los extractos volátiles se retiraron al *vacío* y el producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa para producir 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(4'-(metoximetil)-6-metilbifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida (9,6 mg, 23%). ESI-MS *m/z* calc. 415,5, encontrado 416,5 (M+1)⁺; tiempo de retención 3,68 minutos.

Preparación 26: 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(6-metil-4'-((metilamino)metil)bifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida



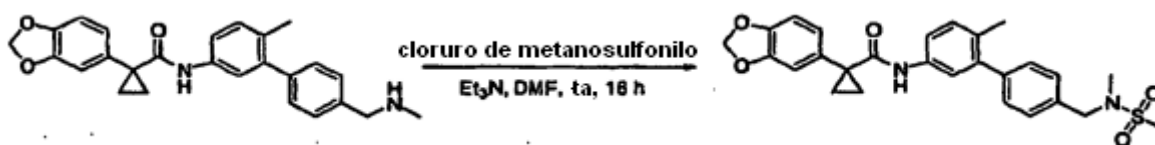
1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(4'-(hidroximetil)-6-metilbifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida (610 mg, 1,52 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,13 ml, 1,7 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,79 ml, 4,6 mmol) se disolvieron en diclorometano (10 ml) a 25 °C. La reacción se agitó durante 10 minutos antes de añadir una solución de MeNH₂ 2,0 M en THF (15 ml, 30 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de su extracción con HCl 1 N (20 ml x 2) y con NaHCO₃ saturado (20 ml x 2). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con metanol al 0-20% en diclorometano) para producir 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(6-metil-4'-((metilamino)metil)bifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida (379 mg, 60%). ESI-MS *m/z* calc. 414,5, encontrado 415,5 (M+1)⁺; tiempo de retención 2,44 minutos.

Preparación 27: 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(6-metil-4'-((*N*-metilpivalamido)metil)bifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida



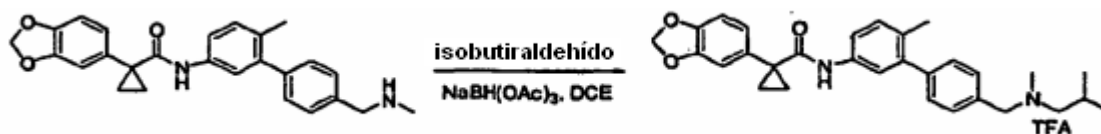
1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(6-metil-4'-((metilamino)metil)bifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida (30 mg, 0,070 mmol), cloruro de pivaloilo (12,3 μ l, 0,090 mmol) y Et₃N (20 μ l, 0,14 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) y se permitió la agitación a 25 °C durante 3 horas. La reacción bruta se purificó por HPLC de fase inversa para producir 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(6-metil-4'-((*N*-metilpivalamido)metil)bifenil-3-il)ciclopropano-carboxamida (15 mg, 30%). ESI-MS *m/z* calc. 498,3, encontrado 499,3 (M+1)⁺; tiempo de retención 3,75 minutos.

Preparación 28: 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(6-metil-4'-((*N*-metilmetilsulfonamido)metil)bifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida



1-(Benzo[d][1,3] dioxol-5-il)-*N*-(6-metil-4'-((metilamino)-metil)bifenil-3-il)ciclopropano carboxamida (30 mg, 0,070 mmol), cloruro de metanosulfonilo (7,8 μ l, 0,14 mmol) y Et₃N (30 μ l, 0,22 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) y se permitió la agitación a 25 °C durante 16 horas. La reacción bruta se purificó por HPLC de fase inversa para producir 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(6-metil-4'-((*N*-metilmetilsulfonamido) metil)bifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida (22 mg, 64%). ESI-MS. *m/z* calc. 492,2, encontrado 493,3 (M+1)⁺; tiempo de retención 3,45 minutos.

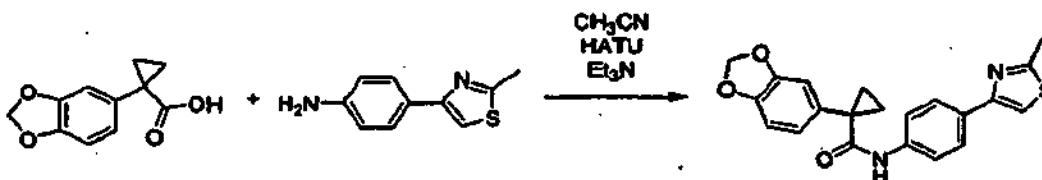
Preparación 29: 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(4'-((isobutil(metil)amino)-metil)-6-metilbifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida



1-(Benzo[d][1,3] dioxol-5-il)-*N*-(6-metil-4'-((metilamino)metil)bifenil-3-il) ciclopropanocarboxamida (49 mg, 0,12 mmol), isobutiraldehído (11 μ l, 0,12 mmol) y NaBH(OAc)₃ (76 mg, 0,36 mmol) se disolvieron en dicloroetano (2,0 ml) y se calentó a 70 °C durante 16 horas. La reacción se interrumpió con MeOH (0,5 ml) y con HCl 1 N (0,5 ml). Los extractos volátiles se retiraron *al vacío* y el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para producir 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(4'-((isobutil(metil)amino)-metil)-6-metilbifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida en forma de la sal de TFA (5,0 mg, 9%). ESI-MS *m/z* calc. 470,3, encontrado 471,3 (M+1)⁺; tiempo de retención 2,64 minutos.

Los siguientes compuestos se prepararon usando los procedimientos 20-23 y 27-29 anteriores: 6, 14, 24, 26, 70, 79, 84, 96, 114, 122, 159, 200, 206, 214, 223, 248, 284-5, 348, 355, 382, 389, 391, 447, 471, 505, 511, 524, 529-30, 534, 551, 562, 661, 682, 709, 783, 786,801, 809, 828, 844, 846, 877, 937, 947, 1012, 1049, 1089.

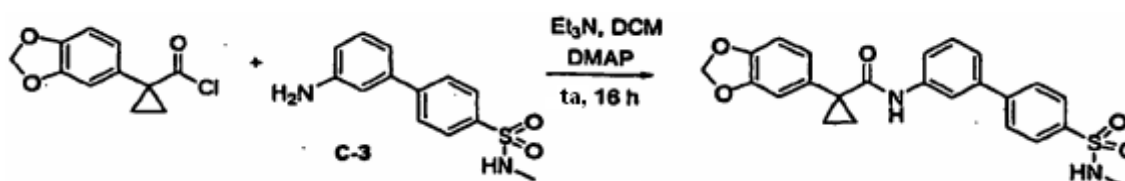
Preparación 30: 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(4-(2-metilthiazol-4-il)fenil)ciclopropano-carboxamida



4-(2-Metiltiazol-4-il)anilina (19 mg, 0,10 mmol) y ácido 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico (20,6 mg, 0,100 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (1,0 ml) que contenía trietilamina (42 μ l, 0,30 mmol). Se añadió a la mezcla hexafluorofosfato de *O*-(7-aza-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (42 mg, 0,11 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación durante 16 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa de fase inversa para producir 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(4-(2-metiltiazol-4-il)fenil)ciclopropanocarboxamida. ESI-MS *m/z* calc. 378,1, encontrado; 379,1 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención 2,72 minutos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,04-1,10 (m, 2H), 1,40-1,44 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 6,03 (s, 2H), 6,88-6,96 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,81-7,84 (m, 3H), 8,87 (s, 1H).

Preparación 31: 1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-N-[3-[4-(metilsulfamoil)fenil]fenil]-ciclopropano-1-carboxamida

10



15

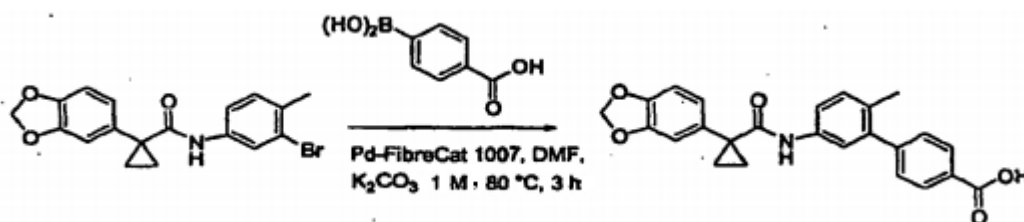
20

A una solución de cloruro de 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclopropanocarbonilo (0,97 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota una solución de 3'-amino-*N*-metilbifenil-4-sulfonamida (0,25 g, 0,97 mmol), Et₃N (0,68 ml, 4,9 mmol), DMAP (0,050 g, 0,058 mmol), y CH₂Cl₂ (1 ml). La mezcla se dejó en agitación durante 16 h antes de la dilución con CH₂Cl₂ (50 ml). La solución se lavó con HCl 1 N (2 x 25 ml), NaHCO₃ ac. sat. (2 x 25 ml), y después con salmuera (25 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 5-25%/hexanos) para proporcionar 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-[3-[4-(metilsulfamoil)fenil]fenil]-ciclopropano-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS *m/z* calc. 450,5, encontrado 451,3 ($M+1$)⁺. Tiempo de retención de 3,13 minutos.

25

Los siguientes compuestos se prepararon usando los procedimientos 30 y 31 anteriores: 4-5, 27, 35, 39, 51, 55, 75, 81, 90, 97-8, 101, 110, 132, 146, 155,166, 186, 208, 211, 218, 230, 239, 245, 247, 258, 261, 283, 292, 308, 334, 339, 352, 356, 379, 405, 411, 433, 462, 477, 504, 514, 526, 536, 554, 563, 573, 590-2, 612, 619, 623, 627, 637, 648, 653, 660, 668-9, 692, 728, 740, 747, 748, 782, 814, 826-7, 834-6, 845, 916, 931-2, 938, 944, 950, 969, 975, 996, 1004, 1007, 1009, 1033, 1064, 1084-5, 1088, 1097, 1102, 1127, 1151, 1157, 1159, 1162, 1186, 1193.

Preparación 32: Ácido 4-[5-(1-benzo[1,3]dioxol-5-ilciclopropil)carbonilamino-2-metil-fenil]benzoico



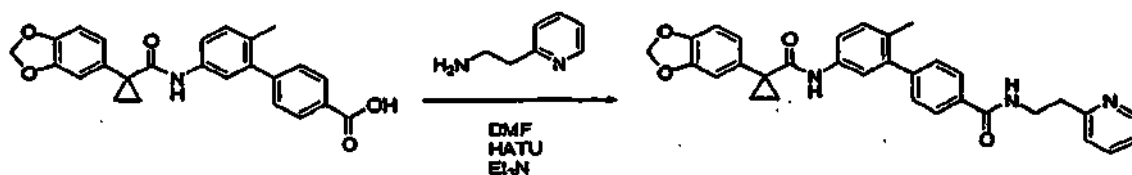
30

35

40

Se combinaron 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(3-bromo-4-metilfenil)ciclopropanocarboxamida (B-8) (5,1 g, 14 mmol), ácido 4-boronobenzoico (3,4 g, 20 mmol), K₂CO₃ 1 M (54 ml, 54 mmol), Pd-FibreCat 1007 (810 mg, 1,35 mmol) y DMF (135 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró y DMF se retiró *al vacío*. El residuo se repartió entre diclorometano (250 ml) y HCl 1 N (250 ml). Los extractos orgánicos se separaron, se lavaron con una solución saturada de NaCl (250 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación de los extractos orgánicos produjo ácido 4-[5-(1-benzo[1,3]dioxol-5-ilciclopropil)carbonilamino-2-metil-fenil]benzoico (5,5 g, 98%). ESI-MS *m/z* calc. 415,1, encontrado 416,5 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención 3,19 minutos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,06 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,06-8,04 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 3H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,05-7,04 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 2H), 6,07 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,46-1,44 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 2H).

Preparación 33: 5'-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2'-metil-N-(2-(piridin-2-il)etil)bifenil-4-carboxamida

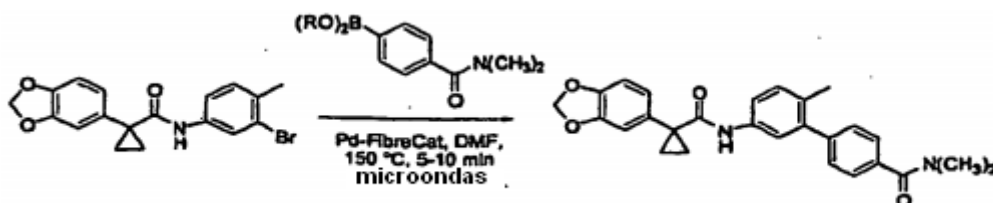


5 2-(Piridin-2-il)etanamina (12 mg, 0,10 mmol) y ácido 5'-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2'-metilbifenil-4-carboxílico (42 mg, 0,10 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) que contenía trietilamina (28 μ l, 0,20 mmol). Se añadió a la mezcla hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (42 mg, 0,11 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa de fase inversa para producir 5'-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2'-metil-*N*-(2-(piridin-2-il)etil)bifenil-4-carboxamida en forma de la sal del ácido trifluoroacético (43 mg, 67%). ESI-MS *m/z* calc. 519,2, encontrado 520,5 (*M*+1)⁺; Tiempo de retención 2,41 minutos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,75-8,74 (m, 1H), 8,68-8,65 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,83-7,82 (m, 2H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,48-7,37 (m, 4H), 7,20-7,18 (m, 1H), 6,99-6,98 (m, 1H), 6,90-6,89 (m, 2H), 6,01 (s, 2H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,20-3,17 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,40-1,37 (m, 2H), 1,06-1,03 (m, 2H).

15 Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento 33 anterior: 32, 78, 118, 134, 156, 171, 188, 237, 279, 291, 297, 309, 319, 338, 341, 362, 373, 376, 393, 406-7, 410, 448, 452-3, 474, 482, 494, 508, 577, 580, 593-4, 622, 629, 638, 651, 663-4, 681, 698, 704, 707, 710, 736-7, 739, 775, 806, 810, 825, 842, 853, 866, 871, 900, 905-7, 926, 935, 941, 966, 971, 973, 978-9, 1046, 1048, 1066, 1077, 1079, 1083, 1141, 1150, 1155-6, 1163, 1180, 1185, 1187, 1198, 1201.

Preparación 34: 4-[5-(1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilciclopropil)carbonilamino-2-metil-fenil]-*N,N*-dimetil-benzamida

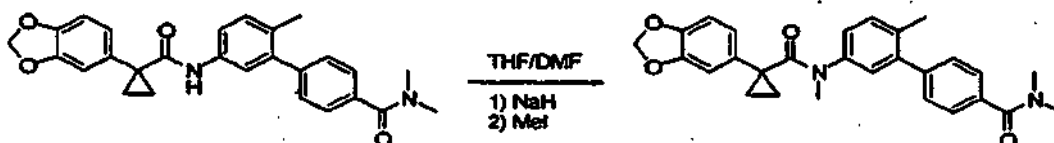
20



25 Se combinaron 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(3-bromo-4-metilfenil)ciclopropanocarboxamida (0,10 mmol), *N,N*-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (0,11 mmol), K₂CO₃ (240 μ l, 1 M), Pd-FibreCat (7 mg), y DMF (1 ml). La mezcla se calentó a 150 °C durante 5 min (tiempo de preparación de 5 min) en un reactor de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-[5-(1-(benzo[1,3]dioxol-5-ilciclopropil) carbonilamino-2-metil-fenil]-*N,N*-dimetilbenzamida. ESI-MS *m/z* calc. 442,2, encontrado 443,5 (*M*+1)⁺; Tiempo de retención 3,12 minutos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,02-1,08 (m, 2H), 1,37-1,44 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 6,01 (s, 2H), 6,87-6,93 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34-7,37 (m, 2H), 7,40-7,52 (m, 4H), 8,75 (s, 1H).

30

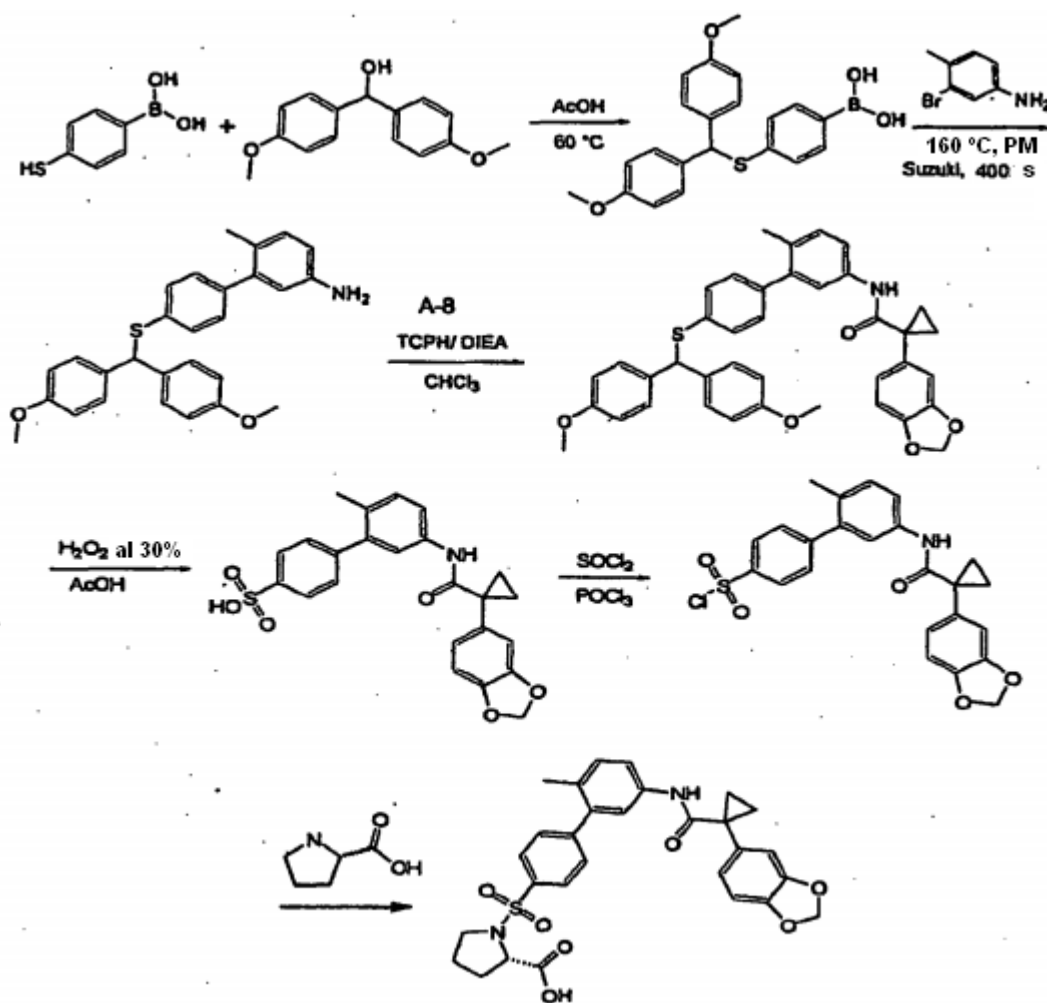
Preparación 35: 5'-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2'-(isopropoximetil)-*N,N*-dimetilbifenil-4-carboxamida



35 Se añadió lentamente hidruro sódico (2,2 mg, 0,055 mmol, dispersión en aceite al 60% en peso) a una solución agitada de 5'-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-*N,N*,2'-trimetilbifenil-4-carboxamida (21 mg, 0,048 mmol) en una mezcla de 0,90 ml de tetrahidrofurano anhidro (THF) y 0,10 ml de *N,N*-dimetilformamida anhidra (DMF). La suspensión resultante se dejó en agitación durante 3 minutos antes de añadir yodometano (0,0048 ml,

0,072 mmol) a la mezcla de reacción. Se necesitó una alícuota adicional de hidruro sódico y de yodometano para consumir todo el material de partida que se controló por LCMS. El producto de reacción en bruto se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en un mínimo de DMF y se purificó por cromatografía LCMS preparativa para producir 5'-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclo-propanocarboxamido)-2'-(isopropoximetil)-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida (9,1 mg, 42%) ESI-MS m/z calc. 456,2, encontrado 457,5 ($M+1$)⁺. Tiempo de retención de 2,94 minutos. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 0,91-0,93 (m, 2H), 1,41-1,45 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 5,81 (s, 2H), 6,29 - 6,36 (m, 2H), 6,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,92 (dd, $J = 1,6,7,9$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,46 (dd, $J = 1,8, 6,4$ Hz, 2H).

Preparación 36: Ácido (S)-1-(5'-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2'-metilbifenil-4-ilsulfonil)pirrolidin-2-carboxílico



Etap a: Ácido 4-(4,4'-dimetoxibenzhidril)-tiofenilo borónico

- 15 4,4'-Dimetoxibenzhidrol (2,7 g, 11 mmol) y ácido 4-mercaptofenilborónico (1,54 g, 10 mmol) se disolvieron en AcOH (20 ml) y se calentó a 60 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se secó a alto vacío. Este material se usó sin purificación adicional.

Etap a b: 4'-[Bis-(4-metoxifenil)-metilsulfanil]-6-metilbifenil-3-ilamina

- 20 Ácido 4-(4,4'-dimetoxibenzhidril)-tiofenil borónico (10 mmol) y 3-bromo-4-metilanilina (1,86 g, 10 mmol) se disolvieron en MeCN (40 ml). Se añadieron Pd (PPh₃)₄ (~50 mg) y solución acuosa de K₂CO₃ (1 M, 22 ml) antes de calentar la mezcla de reacción en porciones en un horno microondas (160 °C, 400 s). Los productos se distribuyeron entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. La evaporación produjo un aceite que se usó sin purificación en la siguiente etapa. ESI-MS m/z calc. 441,0, encontrado 442,1 ($M+1$).

Etapa c: 4'-[Bis-(4-metoxifenil)-metilsulfanil]-6-metilbifenil-3-ilamida del ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclopropanocarboxílico

4'-[Bis-(4-metoxifenil)-metilsulfanil]-6-metilbifenil-3-ilamina (~10 mmol) y ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclopropanocarboxílico (2,28 g, 11 mmol) se disolvieron en cloroformo (25 ml) seguido de la adición de TCPH (4,1 g, 12 mmol) y DIEA (5,0 ml, 30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 48 h. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se distribuyó entre agua (200 ml) y acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5% (2 x 150 ml), agua (1 x 150 ml) y salmuera (1 x 150 ml) y se secó sobre MgSO₄. La evaporación del disolvente produjo 4'-[bis-(4-metoxifenil)-metilsulfanil]-6-metilbifenil-3-ilamida del ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclopropanocarboxílico en bruto en forma de un aceite de color pálido, que se usó sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 629,0, encontrado 630,0 (M+1) (pureza por HPLC de un 85-90%, UV 254 nm).

Etapa d: Ácido 5'-[(1-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclopropanocarbonil)-amino]-2'-metilbifenil-4-sulfónico

4'-[Bis-(4-metoxifenil)-metilsulfanil]-6-metilbifenil-3-ilamida del ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclopropanocarboxílico (~8,5 mmol) se disolvió en ácido acético (75 ml) seguido de la adición de H₂O₂ al 30% (10 ml). Se añadió peróxido de hidrógeno (10 ml) adicional 2 h después. La mezcla de reacción se agitó a 35-45 °C durante una noche (conversión de ~90%, HPLC). El volumen de la mezcla de reacción se redujo a un tercio por evaporación (temperatura del baño por debajo de 40 °C). La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de HPLC RP prep (C-18) y se purificó. Las fracciones apropiadas se recogieron y se evaporaron para proporcionar ácido 5'-[(1-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclopropanocarbonil)-amino]-2'-metilbifenil-4-sulfónico (2,1 g, 46%, cal. en base al ácido 4-mercaptofenilborónico). ESI-MS *m/z* calc. 451,0, encontrado 452,2 (M+1).

Etapa e: Cloruro de 5'-[(1-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclopropanocarbonil)-amino]-2'-metilbifenil-4-sulfonilo

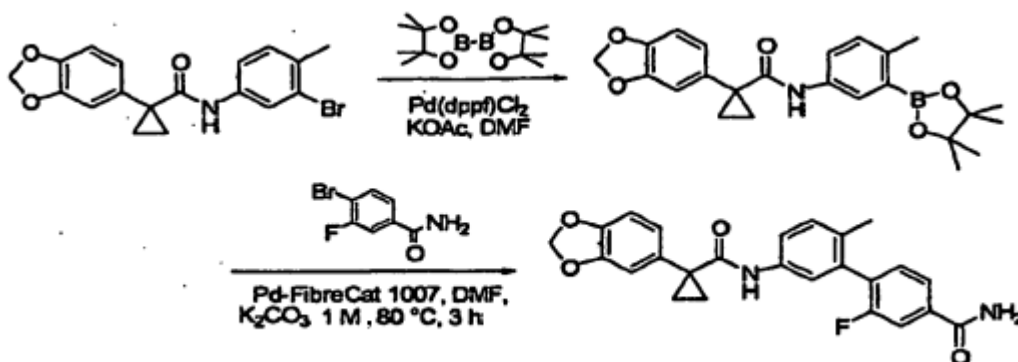
El ácido 5'-[(1-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclopropanocarbonil)-amino]-2'-metilbifenil-4-sulfónico (1,9 g, 4,3 mmol) se disolvió en POCl₃ (30 ml) seguido de la adición de SOCl₂ (3 ml) y DMF (100 µl). La mezcla de reacción se calentó a 70-80 °C durante 15 min. Los reactivos se evaporaron y se volvió a evaporar con cloroformo-tolueno. El aceite de color marrón residual se diluyó con cloroformo (22 ml) e inmediatamente se usó para la sulfonilación. ESI-MS *m/z* calc. 469,0, encontrado 470,1 (M+1).

Etapa f: Ácido (S)-1-(5'-[(1-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclopropano-carbonil)-amino]-2'-metil-bifenil-4-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

Se trató L-prolina (57 mg, 0,50 mmol) con N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (250 µl, 1,0 mmol) en 1 ml de dioxano durante una noche a 50 °C. Se añadió a esta mezcla cloruro de 5'-[(1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido]-2'-metilbifenil-4-sulfonilo (~ 35 µmol, solución de 400 µl en cloroformo) seguido de DIEA (100 µl). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 h, se evaporó, y se diluyó con DMSO (400 µl). La solución resultante se sometió a purificación por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y se concentraron en centrífuga de vacío a 40 °C para proporcionar la sal trifluoroacética del ácido (S)-1-{5'-[(1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclopropanocarbonil)-amino]-2'-metil-bifenil-4-sulfonil}-pirrolidina-2-carboxílico. ESI-MS *m/z* calc. 548,1, encontrado 549,1 (M+1), tiempo de retención 3,40 min; RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (m, 2H), δ 1,38 (m, 2H), δ 1,60 (m, 1H), δ 1,80-1,97 (m, 3H), δ 2,16 (s, 3H), δ 3,21 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 4,15 (dd, 1H, J = 4,1 Hz, J = 7,8 Hz), δ 6,01 (s, 2H), δ 6,89 (s, 2H), δ 6,98 (s, 1H), δ 7,21 (d, 1H, J = 8,3 Hz), δ 7,45 (d, 1H, J = 2 Hz), δ 7,52 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 8,3 Hz), δ 7,55 (d, 2H, J = 8,3 Hz), δ 7,88 (d, 2H, J = 8,3 Hz), δ 8,80 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento 36 anterior: 9, 17, 30, 37, 41, 62, 88, 104, 130, 136, 169, 173, 184, 191, 216, 219, 259-60, 265, 275, 278, 281, 302, 306, 342, 350, 366, 371, 380, 387, 396, 404, 412, 430, 438, 449, 460, 478, 486, 496, 499-500, 503, 512, 517, 579, 581-2, 603, 610, 611, 615, 652, 676, 688, 701, 706, 712, 725, 727, 732, 734, 751, 764, 770, 778, 780, 790, 802, 829, 841, 854, 885, 889, 897, 902, 930, 951-2, 970, 986, 992, 994, 997, 1040, 1050-1, 1054, 1056, 1065, 1082, 1090, 1093, 1107, 1114, 1130, 1143, 1147, 1158, 1160, 1164, 1170, 1174-5.

Preparación 37: 5-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2-fluoro-2'-metilbifenil-4-carboxamida



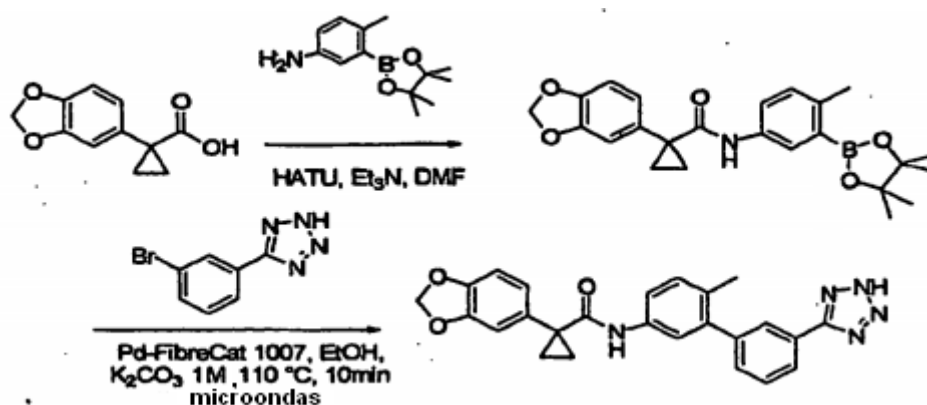
Etapa a: 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropano-carboxamida

- 5 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3-bromo-4-metilfenil)ciclopropanocarboxamida (5,0 g, 13 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4,1 g, 16 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,66 g, 0,81 mmol) y DMF (100 ml) se añadieron a un matraz que contenía KOAc secado en horno (3,9 g, 40 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h (~ 40% de conversión). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los extractos volátiles se retiraron al vacío. El residuo se recogió en CH₂Cl₂, se filtró, y se cargó en una columna de SiO₂ (750 g de SiO₂). El producto se eluyó con EtOAc/ Hexanos (0-25%, 70 min, 250 ml/min) para proporcionar 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxamida (1,5 g, 27%) y el material de partida sin reaccionar: 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3-bromo-4-metilfenil)ciclopropanocarboxamida (3,0 g).

Etapa b: 5'-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2-fluoro-2'-metilbifenil-4-carboxamida

- 15 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropano-carboxamida (42 mg, 0,10 mmol), 4-bromo-3-fluorobenzamida (24 mg, 0,11 mmol), Pd-FibreCat 1007 (10 mg), K₂CO₃ (1 M, 240 ml), y DMF (1 ml) se combinaron en un vial de centelleo y se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se filtró y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 5'-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2-fluoro-2'-metilbifenil-4-carboxamida (ESI-MS m/z calc. 428,5, encontrado 429,5 (M+1); tiempo de retención 3,30 min).

- 20 **Preparación 38:** 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(6-metil-3'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida



- 25 Etapa a: 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropano-carboxamida

- 30 A una solución de ácido 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico (1,74 g, 8,57 mmol) en DMF (10 ml) se añadió HATU (3,59 g, 9,45 mmol), Et₃N (3,60 ml, 25,8 mmol), después 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2,19 g, 9,40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió, después se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc antes de lavarlo con H₂O, después con salmuera (2 x). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión

reducida para proporcionar una espuma de color naranja tostado/semisólido. La cromatografía en columna sobre el residuo (EtOAc al 5-15%/hexanos) proporcionó una espuma de color blanco. Se añadió MeOH al material y la suspensión se concentró a presión reducida para producir 3,10 g de 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxamida en forma de un sólido granular, de color blanco, (85%).

Etapa b: 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-6-metil-3'-(2H-tetrazol-5-il)-bifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida

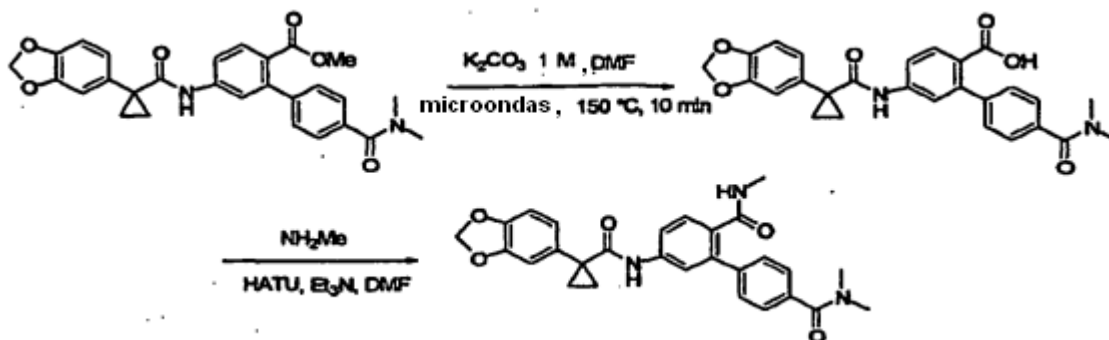
Se combinaron 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxamida (42,1 mg, 0,100 mmol), 5-(3-bromofenil)-tetrazol (22,5 mg, 0,100 mmol), una solución acuosa de carbonato potásico 1 M (0,50 ml), Pd-FibreCat 1007 (6 mg), y etanol (0,50 ml). La mezcla se calentó a 110 °C durante 5 min (5 min de tiempo de preparación) en un reactor de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(6-metil-3'-(2H-tetrazol-5-il)-bifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida. ESI-MS m/z calc. 439,2, encontrado 440,2 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención 2,59 minutos.

Los siguientes compuestos se prepararon usando los procedimientos 13, 24, 32, 34, 37 y 38 anteriores: 1-3, 7-8, 10-13, 15-6, 18-23, 25, 28-9, 31, 33-4, 36, 38, 40, 42-50, 52-54, 56-61, 63-9, 71, 72(1), 73-4, 76-7, 80, 82-3, 85-7, 89, 91-5, 99-100, 102-3, 105-9, 111-113, 115(1), 116-7, 119-21, 123-4, 125(2), 126-9, 131, 133, 135, 137-45, 147-54, 157-8, 160-5, 167-8, 170, 172, 174-5, 176(1), 177-83, 185, 187, 189-90, 193-4, 195(1), 196, 197(1), 198-9, 201-5, 207, 209-10, 212-3, 215, 217, 220-2, 224-9, 231, 232(2), 233-6, 238, 240-4, 246, 249-52, 253(1), 254-7, 262-74, 276-7, 280, 282, 286-8, 290, 293-6, 298-301, 303-5, 307, 310, 312-8, 320-31, 332(2), 333, 335-7, 340, 340, 343-7, 349, 351, 353-4, 357-61, 363-4, 367-70, 372, 374, 375(2), 377(2), 378, 381, 383-6, 388, 390, 394-5, 397-403, 408, 409(2), 413, 414(1), 415-29, 431-2, 434-7, 439-46, 450-1, 454-8, 461, 463-4, 466-8, 469(2), 470, 472-3, 475-6, 479, 480-1, 483-5, 487-93, 497-8, 501-2, 506-7, 509-510, 513, 515-6, 518-21, 523, 525, 527-8, 531-3, 535, 537-8, 539(1), 540-50, 552-3, 555-561, 564-72, 574-6, 578, 583-89, 595-602, 604-5, 606(1), 607-9, 613-4, 616-8, 620, 624-6, 630, 631(1), 632-6, 639-42, 644-7, 649-50, 654-9, 662, 665-7, 670-1, 673-5, 677-80, 683-5, 686(1), 687, 689-91, 693-97, 699-700, 702-3, 705, 708, 711, 713-24, 726, 729(2), 730, 733, 735(1), 738, 741-6, 752-4, 756-63, 765-9, 771-4, 776-7, 779, 781, 784-5, 787-9, 791-6, 798-799, 800(1), 803-5, 807-8, 811, 813, 815-21, 822(1), 823-4, 830-3, 837-40, 847-52, 855-65, 867-70, 872-76, 878-84, 886-8, 890-6, 898-9, 901, 903-4, 908, 910-4, 915(1), 917-25, 927-8, 933-4, 936, 939-40, 942-3, 945-6, 948-9, 953-64, 967-8, 972, 974, 976-7, 980-5, 987-91, 993, 995, 998-1001, 1003, 1005-6, 1008, 1010-11, 1013-32, 1034-6, 1038-9, 1041-5, 1047, 1052-3, 1055, 1057-60, 1062-3, 1067-9, 1071-6, 1078, 1081, 1086-7, 1091-2, 1094-6, 1098-1101, 1103-6, 1108-13, 1115, 1116(2), 1117-26, 1128-9, 1131-40, 1142, 1144-6, 1148-9, 1152-4, 1161, 1165, 1167-9, 1171-3, 1176, 1177(1), 1178-9, 1181-4, 1188-92, 1194, 1197, 1199-1200, 1202-4, 1205(2).

(1) A continuación del acoplamiento con 2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)isoindolina-1,3-diona y con 2-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)isoindolina-1,3-diona, los ejemplos se obtuvieron después de la retirada del grupo falimida con hidrazina usando los procedimientos de desprotección conocidos.

(2) A continuación del acoplamiento con ácido 4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)fenilborónico, los ejemplos se obtuvieron después de la retirada del grupo Boc con TFA usando los procedimientos de desprotección conocidos.

Preparación 39: 5-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-N2,N4',N4'-trimetilbifenil-2,4'-dicarboxamida



Etapa a: Ácido 5-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-4'-(dimetilcarbamoi)bifenil-2-carboxílico

5-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-4'-(dimetilcarbamoi)bifenil-2-carboxilato de metilo (84 mg,

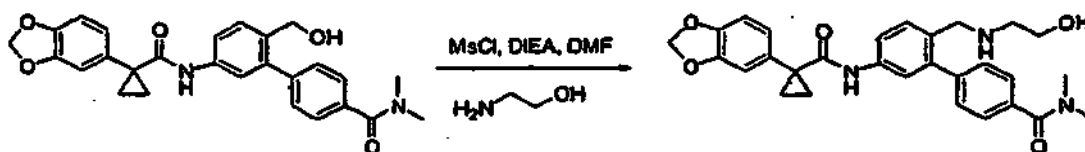
0,20 mmol) se disolvió en DMF (2,0 ml) con K_2CO_3 1 M (1,0 ml) y se irradió en el microondas a 150 °C durante 10 minutos. La purificación por HPLC de fase inversa produjo ácido 5-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-4'-(dimetilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico (7,3 mg, 8%). ESI-MS m/z calc. 472,5, encontrado 473,3 ($M+1$)⁺; tiempo de retención 2,79 minutos.

5 Etapa b: 5-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-*N*'*N*4',*N*4'-trimetilbifenil-2,4'-dicarboxamida

Ácido 5-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-4'-(dimetilcarbamoil) bifenil-2-carboxílico (47 mg, 0,10 mmol) y 75 μ l de una solución de metilamina 2,0 M en tetrahydrofurano (0,15 mmol) se disolvieron en DMF (1,0 ml) que contenía Et_3N (28 μ l, 0,20 mmol). Se añadió a la mezcla hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*'-tetrametiluronio (42 mg, 0,11 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación durante 3 horas. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para producir 5-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-*N*2,*N*4',*N*4'-trimetilbifenil-2,4'-dicarboxamida (5,0 mg, 10%). ESI-MS m/z calc. 485,5, encontrado 486,5 ($M+1$)⁺; tiempo de retención 2,54 minutos.

Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento 39 anterior: 311, 495, 755, 812, 1070.

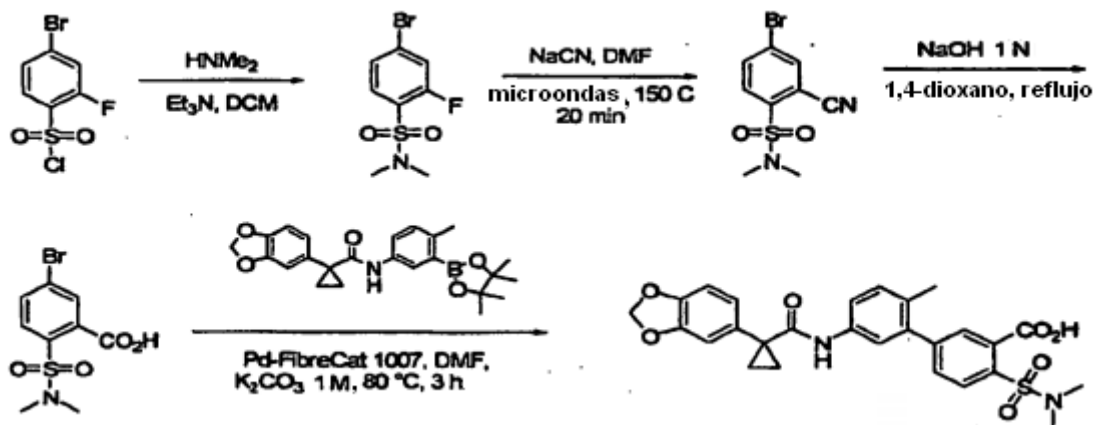
15 **Preparación 40: 5'-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2'-((2-hidroxiethylamino)metil)-*N,N*-dimetilbifenil-4-carboxamida**



A una solución de 5'-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2'-(hidroximetil)-*N,N*-dimetilbifenil-4-carboxamida (46 mg, 0,10 mmol) y diisopropiletilamina (30 μ l, 0,20 mmol) en DMF (1:0 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (8,5 μ l, 0,11 mmol). Después de agitar a 25 °C durante 15 minutos, se añadió etanolamina (13 μ l, 0,30 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación durante 1 hora adicional. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para producir 5'-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2'-((2-hidroxiethyl-amino)metil)-*N,N*-dimetilbifenil-4-carboxamida en forma de la sal del ácido trifluoroacético (5,0 mg, 8%). ESI-MS m/z calc. 501,2, encontrado 502,5 ($M+1$)⁺; tiempo de retención 2,28 minutos.

25 Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento 40 anterior: 843, 909, 1080.

Preparación 41: 5'-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-2'-((2-hidroxiethylamino)metil)-*N,N*-dimetilbifenil-4-carboxamida



30 Etapa a: 4-Bromo-2-fluoro-*N,N*-dimetilbenzenosulfonamida

A cloruro de 4-bromo-2-fluorobenceno-1-sulfonilo (1,0 g, 3,7 mmol) y Et_3N (1,5 ml, 11 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió una solución de dimetilamina 2,0 M en THF (2,2 ml, 4,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se lavó con 10 ml de HCl acuoso 1 N y con 10 ml de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-25% en hexanos) para producir 4-bromo-2-

fluoro-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida (780 mg, 75%).

Etapa b: 4-Bromo-2-ciano-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida

5 4-Bromo-2-fluoro-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida (1,0 g, 3,5 mmol) y cianuro sódico (350 mg, 7,1 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml) y se irradió en el microondas a 150 °C durante 20 minutos. DMF se retiró *al vacío* y el residuo se disolvió de nuevo en diclorometano (5 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con 5 ml de cada uno de HCl acuoso 1 N, NaHCO₃ acuoso saturado, y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-50% en hexanos) para producir 4-bromo-2-ciano-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida (72 mg, 7%). ESI-MS *m/z* calc. 288,0, encontrado 288,9 (M+1)⁺; tiempo de retención 1,44 minutos.

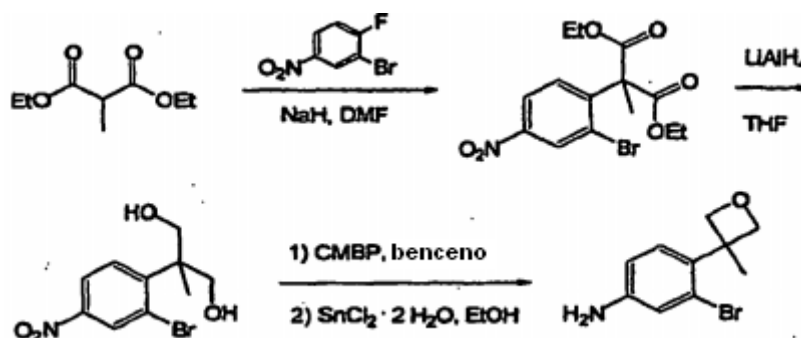
10 Etapa c: Ácido 5-bromo-2-(*N,N*-dimetilsulfamoil)benzoico

15 Una mezcla de 4-bromo-2-ciano-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida (110 mg, 0,38 mmol) y NaOH acuoso 1 N (2,0 ml, 2,0 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a reflujo. La mezcla de reacción enfriada se lavó con diclorometano (5 ml). La fase acuosa se acidificó mediante la adición de HCl acuoso 1 N. La fase acuosa acidificada se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para producir ácido 5-bromo-2-(*N,N*-dimetilsulfamoil)benzoico con un rendimiento de un 34% (40 mg, 0,13 mmol). ESI-MS *m/z* calc. 307,0, encontrado 308,1 (M+1)⁺; tiempo de retención 1,13 minutos.

Etapa d: Ácido 5'-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-4-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-2'-metilbifenil-3-carboxílico

20 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropano-carboxamida (42 mg, 0,10 mmol), ácido 5-bromo-2-(*N,N*-dimetilsulfamoil)benzoico (31 mg, 0,10 mmol), K₂CO₃ 1 M (0,30 ml, 0,30 mmol) y Pd-FibreCat 1007 (8 mg, 0,004 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml) y se calentó a 80 °C durante 3 h en un baño de aceite. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para producir ácido 5'-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-4-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-2'-metilbifenil-3-carboxílico. ESI-MS *m/z* calc. 522,6, encontrado 523,5 (M+1)⁺; tiempo de retención 1,79 minutos.

25 **Preparación 42: 3-Bromo-4-(3-metiloxetan-3-il)anilina**



Etapa a: 2-(2-Bromo-4-nitrofenil)-2-metilmalonato de dietilo

30 2-Metilmalonato de dietilo (4,31 ml, 25,0 mmol) se disolvió en 25 ml de DMF anhidra. Esta solución se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente a la solución hidruro sódico (1,04 g, 26 mmol, 60% en peso en aceite mineral). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 3 minutos a 0 °C, y después a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió rápidamente 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenceno (5,00 g, 22,7 mmol) y la mezcla se volvió de color rojo brillante. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se evaporó a sequedad y después se repartió entre diclorometano y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Los extractos orgánicos se concentraron para producir 2-(2-bromo-4-nitrofenil)-2-metilmalonato de dietilo (8,4 g, 99%) en forma de un aceite de color amarillo pálido que se usó sin purificación adicional. Tiempo de retención 1,86 min.

Etapa b: 2-(2-Bromo-4-nitrofenil)-2-metilpropano-1,3-diol

40 2-(2-Bromo-4-nitrofenil)-2-metilmalonato de dietilo (8,12 g, 21,7 mmol) se disolvió en 80 ml de tetrahidrofurano anhidro (THF) en una atmósfera de nitrógeno. Después, la solución se enfrió a 0 °C antes de añadir lentamente una solución hidruro de litio y aluminio (23 ml, 23 mmol, 1,0 M en THF). La solución de color amarillo pálido inmediatamente se volvió de color rojo brillante después de la adición del hidruro de litio y aluminio. Después de 5 min, la mezcla se inactivó mediante la adición lenta de metanol mientras que la temperatura se mantenía a 0 °C. La

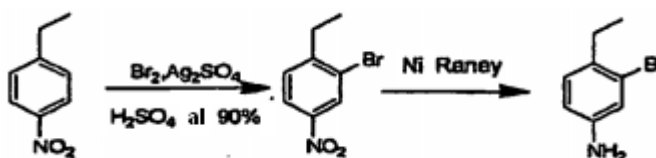
mezcla de reacción después se repartió entre diclorometano y ácido clorhídrico 1 N. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad y después se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 120 g) usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en hexanos durante 45 minutos. Se aisló 2-(2-bromo-4-nitrofenil)-2-metilpropano-1,3-diol en forma de un sólido de color rojo (2,0 g, 31%). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,34 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,16 (dd, $J = 2,6, 8,9$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,78 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,84-3,79 (m, 2H), 1,42 (s, 3H). Tiempo de retención 0,89 min.

Etapa c: 3-Bromo-4-(3-metiloxetan-3-il)anilina

2-(2-Bromo-4-nitrofenil)-2-metilpropano-1,3-diol (0,145 g, 0,500 mmol) se disolvió en 2,5 ml de benceno anhidro. Se añadió después cianometiltributilfosforano (CMBP) (0,181 g, 0,750 mmol) y la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y después se volvió a disolver en 4 ml de EtOH. Después se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (0,564 g, 2,50 mmol) y la solución resultante se calentó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla después se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo se evaporaron a sequedad y se purificó por LC/MS preparativa para producir 3-bromo-4-(3-metiloxetan-3-il)anilina en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,032 g, 32%) RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,13 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,75 (s a, 2H), 4,98 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,51 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 1,74 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 241,0, encontrado; 242,1 ($\text{M}+1$) $^+$ Tiempo de retención 0,53 minutos.

Preparación 43: 3-Bromo-4-etilanilina

20



Etapa a: 2-Bromo-1-etil-4-nitrobenceno

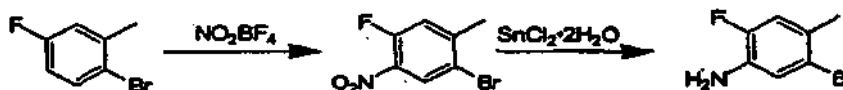
A una mezcla de 1-etil-4-nitro-benceno (30 g, 0,20 mol), sulfato de plata (62 g, 0,20 mol), ácido sulfúrico concentrado (180 ml) y agua (20 g) se añadió bromo (20 ml, 0,40 mol) gota a gota a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y después se vertió en una solución diluida de hidrógeno sulfito sódico (1 l, 10%). La mezcla se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y después se concentró al vacío para proporcionar una mezcla de 2-bromo-1-etil-4-nitrobenceno y 1,3-dibromo-2-etil-5-nitro-benceno. La mezcla se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc a 100:1) para producir 2-bromo-1-etil-4-nitrobenceno (25 g) en forma de un aceite de color amarillo con una pureza de un 87%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,09 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1 H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 2,83 (c, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 1,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H).

Etapa b: 3-Bromo-4-etilanilina

A una solución de 2-bromo-1-etil-4-nitro-benceno (25 g, 0,019 mol) en MeOH (100 ml) se añadió Ni Raney (2,5 g). La mezcla de reacción se hidrogenó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 3-bromo-4-etilanilina (8,0 g, 48%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,52 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1 H), 2,57 (c, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 1,10 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H). MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$) 200.

40 Se sintetizaron 3-bromo-4-*iso*-propilanilina y 3-bromo-4-*terc*-butilanilina siguiendo la preparación 43 anterior.

Preparación 44: 5-Bromo-2-fluoro-4-metil-anilina



Etapa a: 1-Bromo-4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno

45 A una solución agitada de 1-bromo-4-fluoro-2-metil-benceno (15,0 g, 79,8 mmol) en diclorometano (300 ml) se

añadió tetrafluoroborato de nitronio (11,7 g, 87,8 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h y después se vertió en agua enfriada con hielo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida para dar 1-bromo-4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno en bruto (18,0 g), que se usó directamente en la siguiente etapa.

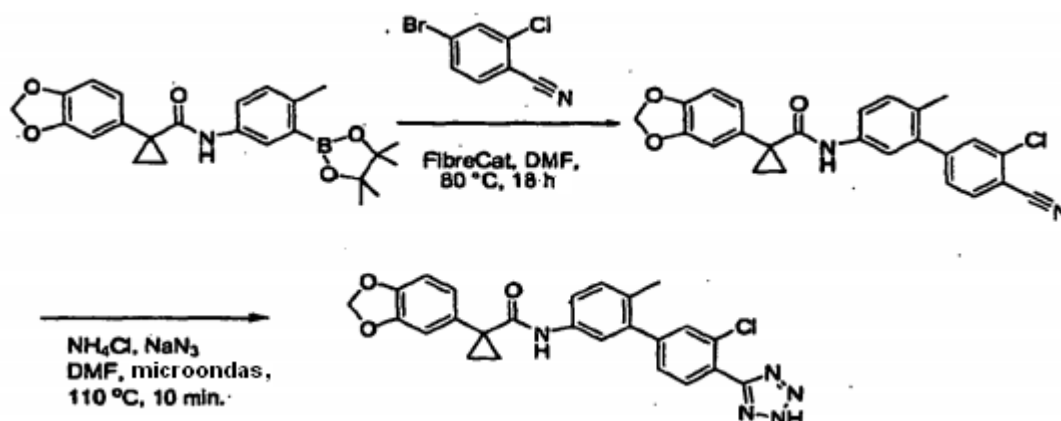
5

Etapa b: 5-Bromo-2-fluoro-4-metilnilina

A una solución agitada de 1-bromo-4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno (18,0 g) en etanol (300 ml) se añadió SnCl₂·2H₂O (51,8 g, 0,230 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo, que se vertió en agua enfriada con hielo. La fase acuosa se basificó con NaHCO₃ sat. a pH 7. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se extrajo con diclorometano (200 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 10/1) para producir 5-bromo-2-fluoro-4-metilnilina (5,0 g, rendimiento de un 30% durante dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 3,64 (a, 2 H), 2,26 (s, 3 H). MS (ESI) m/z (M + H⁺) 204,0.

10

15 **Preparación 45:** 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3'-cloro-6-metil-4'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida



Etapa a: 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3'-cloro-6-metil-4'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida

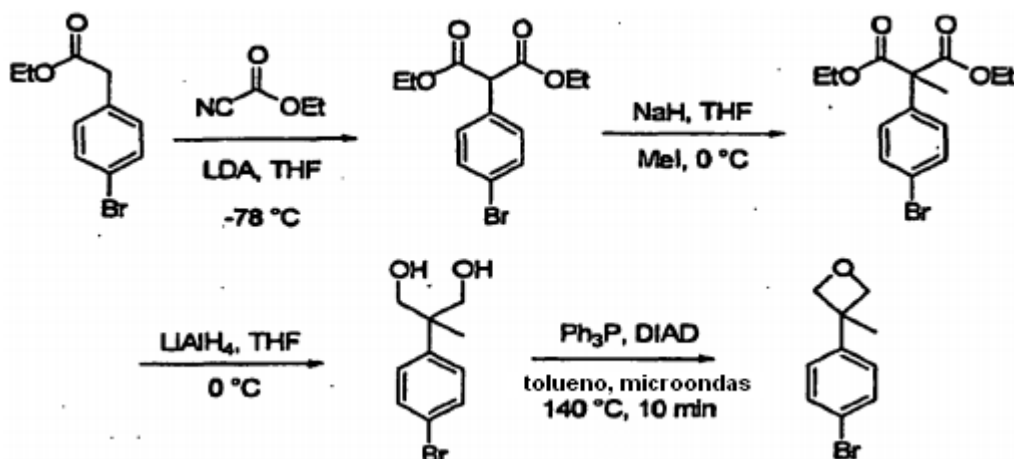
20 Se combinaron 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxamida (0,084 g, 0,20 mmol), 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (0,043 g, 0,20 mmol), carbonato potásico acuoso (520 µl, 1 M), FibreCat 1007 (7 mg), y DMF (1 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 18 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3'-cloro-4'-ciano-6-metilbifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida.

25 Etapa b: 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3'-cloro-6-metil-4'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida

A 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3'-cloro-4'-ciano-6-metilbifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida se añadió cloruro de amonio (0,13 g, 2,4 mmol), azida sódica (0,156 g, 2,40 mmol) y 1 ml de DMF. La mezcla se calentó a 110 °C en un reactor de microondas durante 10 minutos. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3'-cloro-6-metil-4'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)ciclopropanocarboxamida (8,6 mg, 9%). ESI-MS m/z calc. 473,1, encontrado 474,3 (M+1)⁺; tiempo de retención 1,86 minutos.

30

Preparación 46: 3-Bromo-4-(3-metiloxetan-3-il)anilina



Etapa a: 2-(4-Bromofenil)malonato de dietilo

A una solución de 2-(4-bromofenil)acetato de etilo (5,0 g, 21 mmol) en THF seco (40 ml) a -78 °C se añadió una solución de diisopropilamida de litio 2,0 M en THF (11 ml, 22 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a -78 °C, se añadió cianoformiato de etilo (2,0 ml), 21 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 48 h a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua (10 ml). La reacción se repartió entre HCl 1 N (50 ml) y diclorometano (50 ml), y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-20% en hexanos para dar 2-(4-bromofenil)malonato de dietilo (2,6 g, 41%) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60-7,58 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,21-4,09 (m, 4H), 1,20-1,16 (m, 6H).

Etapa b: 2-(4-Bromofenil)-2-metilmalonato de dietilo

A una solución de 2-(4-bromofenil)malonato de dietilo (11,5 g, 4,8 mmol) en THF seco (5 ml) a 0 °C se añadió hidruro sódico (380 mg, 9,5 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a 0 °C, se añadió yodometano (600 μl, 9,5 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 h a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con agua (3 ml). La mezcla se repartió entre HCl 1 N (10 ml) y diclorometano (10 ml), y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-20% en hexanos, para dar 2-(4-bromofenil)-2-metilmalonato de dietilo (850 mg, 55%) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59-7,55 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 4,21-4,14 (m, 4H), 1,75 (s, 3H), 1,19-1,16 (m, 6H).

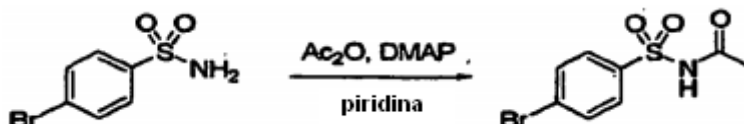
Etapa c: 2-(4-Bromofenil)-2-metilpropano-1,3-diol

A una solución de 2-(4-bromofenil)-2-metilmalonato de dietilo (850 mg, 2,6 mmol) en THF seco (5 ml) a 0 °C se añadió una solución de hidruro de litio y aluminio 1,0 M en THF (2,6 ml, 2,6 mmol). Después de agitar durante 2 h a 0 °C, la mezcla se inactivó mediante la adición lenta de agua (5 ml). La mezcla se hizo ácida mediante la adición de HCl 1 N y después se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar 2-(4-bromofenil)-2-metilpropano-1,3-diol (500 mg, 79%) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,47-7,43 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 4,59-4,55 (m, 2H), 3,56-3,51 (m, 4H), 1,17 (s, 3H).

Etapa d: 3-(4-Bromofenil)-3-metiloxetano

2-(4-Bromofenil)-2-metilpropano-1,3-diol (100 mg, 0,41 mmol), trifenil fosfina (210 mg, 0,82 mmol), y azodicarboxilato de diisopropilo (160 μl, 0,82 mmol) se combinaron en tolueno (2 ml) y se irradió en el microondas a 140 °C durante 10 minutos. La mezcla se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-20% en hexanos para dar 3-(4-bromofenil)-3-metiloxetano (39 mg, 42%) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38-7,34 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 4,82-4,80 (m, 2H), 4,55-4,54 (m, 2H), 1,62 (s, 3H).

Preparación 47: N-(4-bromofenilsulfonil)acetamida



35

3-Bromobencenosulfonamida (470 mg, 2,0 mmol) se disolvió en piridina (1 ml). A esta solución se añadió DMAP (7,3

mg, 0,060 mmol) y después anhídrido acético (570 μ l, 6,0 mmol). La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, tiempo durante el cual la reacción cambió de una solución de color amarillo a una solución transparente. La solución se diluyó con acetato de etilo, y después se lavó con una solución de NH_4Cl acuoso (x 3) y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El aceite resultante se trituró con hexanos y el precipitado se recogió por filtración para obtener N-(3-bromofenilsulfonil)-acetamida en formar un sólido de color blanco brillante (280 mg, 51%). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,43 (s, 1H), 8,01 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H); tiempo de ret. por HPLC 1,06 min; ESI-MS 278,1 m/z (MH^+).

Ensayos

Ensayos para Detectar y la Medir las Propiedades de Corrección del ΔF508 -CFTR de Compuestos

10 A. Procedimientos ópticos de potencial de membrana para ensayar las propiedades de modulación del ΔF508 -CFTR de compuestos

El ensayo óptico del potencial de membrana usó sensores FRET sensibles al voltaje descritos por Gonzalez y Tsien (Véase, Gonzalez, J. E. y R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" Biophys J 69(4): 1272-80, y Gonzalez, J. E. y R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol 4(4): 269-77) en combinación con instrumentación para medir cambios de fluorescencia tales como el Lector de sonda de Voltaje/Iones (VIPR) (Véase, Gonzalez, J. E., K. Oades, y col. (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" Drug Discov Today 4(9):431-439).

Estos ensayos sensibles al voltaje se hacen en base al cambio en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) entre el colorante sensible al voltaje, soluble en la membrana DiSBAC₂(3), y un fosfolípido fluorescente, CC2-DMPE, que está unido a la hoja externa de la membrana plasmática y actúa como donador de FRET. Los cambios en el potencial de membrana (V_m) provocan que el DiSBAC₂(3) cargado negativamente se redistribuya a través de la membrana plasmática y que la cantidad de transferencia de energía desde el CC2-DMPE cambie en consecuencia. Los cambios en la emisión de fluorescencia se controlaron usando VIPR™ II, que es un manipulador de líquidos y un detector fluorescente integrado diseñado para realizar identificaciones sistemáticas en base a células en placas de microtitulación de 96 o de 384 pocillos.

1. Identificación de Compuestos de Corrección

Para identificar moléculas pequeñas que corrigen el defecto de circulación asociado con el ΔF508 -CFTR; se desarrolló un formato de ensayo HTS de adición única. Las células se incubaron en medio sin suero durante 16 horas a 37 °C en presencia o ausencia (control negativo) del compuesto de ensayo. Como control positivo, se incubaron células sembradas en placas de placas de 384 pocillos durante 16 horas a 27 °C hasta la "corrección de la temperatura" del ΔF508 -CFTR. Las células se aclararon posteriormente 3X con solución de Krebs Ringers y se cargaron con colorantes sensibles al voltaje. Para activar el ΔF508 -CFTR, 10 μM forskolina y el potenciador de CFTR, genisteína (20 μM), se añadieron a cada pocillo junto con medio sin Cl^- . La adición de medio sin Cl^- promovió el flujo de Cl^- en respuesta a la activación del ΔF508 -CFTR y la despolarización de la membrana resultante se controló de forma óptica usando los colorantes del sensor del voltaje en base al FRET.

2. Identificación de Compuestos Potenciadores

Para identificar los potenciadores del ΔF508 -CFTR, se desarrolló un formato de ensayo HTS de doble adición. Durante la primera adición, se añadió a cada pocillo un medio sin Cl^- con o sin compuesto de ensayo. Después de 22 segundos, se añadió al ΔF508 -CFTR activado una segunda adición de medio sin Cl^- que contenía 2 - 10 μM de forskolina. La concentración de Cl^- extracelular después de ambas adiciones fue 28 mM, que promovió el flujo de Cl^- como respuesta a la activación del ΔF508 -CFTR y la despolarización de la membrana resultante se controló de forma óptica usando los colorantes del sensor del voltaje en base al FRET.

3. Soluciones

45 Solución del Baño #1: (en mM) NaCl 160, KCl 4,5, CaCl_2 2, MgCl_2 1, HEPES 10, pH 7,4 con NaOH.

Solución del baño sin cloruro: Sales de cloruro en la Solución del Baño #1 están sustituidas con sales de gluconato.

CC2-DMPE: Preparado como una solución de reserva 10 mM en DMSO y se almacenó a -20 °C.

DiSBAC₂(3): Preparado como una solución de reserva 10 mM en DMSO y se almacenó a -20 °C.

4. Cultivo Celular

50 Se usan fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresan de forma estable el ΔF508 -CFTR para medidas ópticas del potencial de membrana. Las células se mantienen a 37 °C en CO_2 al 5% y un 90% de humedad en medio de Eagle modificado por Dulbecco complementado con glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10%, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/estrep, y HEPES 25 mM en matraces de cultivo de 175 cm^2 . Para todos los ensayos ópticos, las células se

sembraron a 30.000/pocillo en placas recubiertas con matrigel de 384 pocillos y se cultivaron durante 2 horas a 37 °C antes del cultivo a 27 °C durante 24 horas para el ensayo del potenciador. Para los ensayos de corrección, las células se cultivan a 27 °C o a 37 °C con y sin compuestos durante 16 - 24 horas.

B. Ensayos Electrofisiológicos para ensayar las propiedades de modulación del $\Delta F508$ -CFTR de compuestos

5 1. Ensayo de Cámara de Ussing

Se llevaron a cabo experimentos de cámara de Ussing en células epiteliales polarizadas que expresaban el $\Delta F508$ -CFTR para caracterizar adicionalmente los moduladores del $\Delta F508$ -CFTR identificados en los ensayos ópticos. Las células epiteliales FRT ^{$\Delta F508$ -CFTR} cultivadas en separadores de cultivo celular Costar Snapwell se montaron en una cámara de Ussing (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA), las monofases se cortocircuitaron continuamente usando un Sistema de pinzamiento de Voltaje (Departamento de Bioingeniería, Universidad de Iowa, IA, y, Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA). La resistencia transepitelial se midió por aplicación de un pulso de 2 mV. En estas condiciones, los epitelios de FRT demostraron resistencias de 4 K Ω / cm² o más. Las soluciones se mantuvieron a 27 °C y se burbujeó con aire. El potencial de compensación del electrodo y la resistencia de fluido se corrigieron usando un separador sin células. En estas condiciones, la corriente refleja el flujo de Cl⁻ a través de los $\Delta F508$ -CFTR expresados en la membrana apical. La I_{SC} se adquirió digitalmente usando una interfaz MP100A-CE y el software AcqKnowledge (v3.2.6; BIOPAC Systems, Santa Barbara, CA).

2. Identificación de Compuestos de Corrección

El protocolo típico usaba un gradiente de concentración de Cl⁻ de membrana basolateral a apical. Para establecer este gradiente, se usó Ringer normal en la membrana basolateral, mientras que el NaCl apical se sustituyó con gluconato sódico equimolar (ajustado a pH 7,4 con NaOH) para dar un gran gradiente de concentración de Cl⁻ a través del epitelio. Todos los experimentos se llevaron a cabo con monofases intactas. Para activar totalmente los $\Delta F508$ -CFTR, se aplicaron forskolina (10 μ M) y el inhibidor de PDE, IBMX (100 μ M), seguido de la adición del potenciador de CFTR, genisteína (50 μ M).

Como se observa en otros tipos celulares, la incubación a bajas temperaturas de las células FRT que expresan de forma estable el $\Delta F508$ -CFTR aumenta la densidad funcional de CFTR en la membrana plasmática. Para determinar la actividad de los compuestos de corrección, las células se incubaron con 10 μ M del compuesto de ensayo durante 24 horas a 37 °C y posteriormente se lavaron 3X antes del registro. La I_{SC} mediada por cAMP y por genisteína en las células tratadas con el compuesto se normalizó a los controles a 27 °C y a 37 °C y se expresó como actividad en porcentaje. La incubación previa de las células con el compuesto de corrección aumentó de forma significativa la I_{SC} mediada por cAMP y por genisteína en comparación con los controles a 37 °C.

3. Identificación de Compuestos Potenciadores

El protocolo típico usó un gradiente de concentración de Cl⁻ de la membrana basolateral a apical. Para establecer este gradiente, se usó Ringer normal en la membrana basolateral y se permeabilizó con nistatina (360 μ g/ ml), mientras que el NaCl apical se sustituyó con gluconato sódico equimolar (ajustado a pH 7,4 con NaOH) para dar un gran gradiente de concentración de Cl⁻ a través del epitelio. Todos los experimentos llevaron a cabo 30 min después de la permeabilización con nistatina. Se añadieron forskolina (10 μ M) y todos los compuestos de ensayo a ambos lados de las separaciones del cultivo celular. La eficacia de los potenciadores supuestos del $\Delta F508$ -CFTR se compararon con los del potenciador conocido, genisteína.

4. Soluciones

40 Solución basolateral (en mM): NaCl (135), CaCl₂ (1,2), MgCl₂ (1,2), K₂HPO₄ (2,4), KHPO₄ (0,6), ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanosulfónico (HEPES) (10), y dextrosa (10). La solución se ajustó a pH 7,4 con NaOH.

Solución apical (en mM): Igual que la solución basolateral con NaCl sustituido con Gluconato de Na (135).

5. Cultivo Celular

45 Se usaron células epiteliales de rata Fisher (FRT) que expresaban el $\Delta F508$ -CFTR (FRT ^{$\Delta F508$ -CFTR}) para los experimentos de cámara de Ussing para los moduladores supuestos del $\Delta F508$ -CFTR identificados a partir de nuestros ensayos ópticos. Las células se cultivaron en separadores de cultivo celular Costar Snapwell y se cultivaron durante cinco días a 37 °C y con CO₂ al 5% en medio F-12 de Ham modificado por Coon complementado con suero bovino fetal al 5%, 100 U/ml de penicilina, y 100 μ g/ml de estreptomycin. Antes de su uso para la caracterización de la actividad potenciadora de los compuestos, las células se incubaron a 27 °C durante 16 - 48 horas para corregir el $\Delta F508$ -CFTR. Para determinar la actividad de los compuestos de corrección, las células se incubaron a 27 °C o a 37 °C con y sin los compuestos durante 24 horas.

6. Registros de célula entera

La corriente macroscópica del $\Delta F508$ -CFTR (I _{$\Delta F508$}) en células NIH3T3 de temperatura y de compuesto de ensayo corregidos que expresaban de forma estable el $\Delta F508$ -CFTR se controló usando el registro de célula entera de

parche perforado. De forma breve, los registros de fijación del voltaje de $I_{\Delta F508}$ se llevaron a cabo a temperatura ambiente usando un amplificador de pinzamiento zonal Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., Foster City, CA). Todos los registros se consiguieron en una frecuencia de muestreo de 10 kHz y el paso bajo se filtró a 1 kHz. Las pipetas tenían una resistencia de 5 — 6 M Ω cuando se rellenaron con la solución intracelular. En estas condiciones de registro, el potencial inverso calculado para Cl^- (E_{Cl}) a temperatura ambiente fue -28 mV. Todos los registros tenían una resistencia de estanqueidad > 20 G Ω y una resistencia en serie < 15 M Ω . La generación del pulso, la obtención de los datos, y el análisis se llevaron a cabo usando un PC equipado con una interfaz Digidata 1320 A/D en conjunto con Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). El baño contenía < 250 μ l de suero salino y se perfundió de forma continua a una tasa 2 ml/min usando un sistema de perfusión dirigido por gravedad.

10 7. Identificación de los Compuestos de Corrección

Para determinar la actividad de los compuestos de corrección para aumentar la densidad del $\Delta F508$ -CFTR funcional en la membrana plasmática, usamos las técnicas de registro de parche perforado que se han descrito anteriormente para medir la densidad de corriente después de 24 horas del tratamiento con los compuestos de corrección. Para activar totalmente el $\Delta F508$ -CFTR, se añadieron a las células forskolina 10 μ M y genisteína 20 μ M. En estas condiciones de registro, la densidad de la corriente después de 24 horas de incubación a 27 $^{\circ}$ C era superior a la que se observó después de 24 horas de incubación a 37 $^{\circ}$ C. Estos resultados son consistentes con los efectos conocidos de incubación a baja temperatura en la densidad del $\Delta F508$ -CFTR en la membrana plasmática. Para determinar los efectos de los compuestos de corrección en la densidad de corriente del CFTR, se incubaron las células con 10 μ M del compuesto de ensayo durante 24 horas a 37 $^{\circ}$ C y la densidad de corriente se comparó con los controles a 27 $^{\circ}$ C y a 37 $^{\circ}$ C (% de actividad). Antes del registro, las células se lavaron 3X con medio de registro extracelular para retirar cualquier compuesto de ensayo restante. La incubación previa con 10 μ M de los compuestos de corrección aumentó de forma significativa la corriente dependiente de cAMP y de genisteína comparada con los controles a 37 $^{\circ}$ C.

8. Identificación de los Compuestos Potenciadores

La capacidad de los potenciadores del $\Delta F508$ -CFTR para aumentar la corriente macroscópica del $\Delta F508$ -CFTR Cl^- (I_{AF508}) en las células NIH3T3 que expresaban de forma estable el $\Delta F508$ -CFTR también se investigaron usando técnicas de registro de parche perforado. Los potenciadores identificados a partir de los ensayos ópticos suscitaron un aumento dependiente de la dosis en I_{AF508} con una potencia y una eficacia similar a la observada en los ensayos ópticos. En todas las células examinadas, el potencial inverso antes y durante la aplicación del potenciador fue de alrededor de -30 mV, que es el E_{Cl} calculado (-28 mV).

9. Soluciones

Solución intracelular (en mM): aspartato de Cs (90), CsCl (50), MgCl₂ (1), HEPES (10), y 240 μ g/ml anfotericina-B (pH se ajustó a 7,35 con CsOH).

Solución extracelular (en mM): N-metil-D-glucamina (NMDG)-Cl (150), MgCl₂ (2), CaCl₂ (2), HEPES (10) (pH se ajustó a 7,35 con HCl).

10. Cultivo Celular

Se usan fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresan de forma estable el $\Delta F508$ -CFTR para registros de célula entera. Las células se mantienen a 37 $^{\circ}$ C en CO₂ al 5% y una humedad de un 90% en medio de Eagle modificado por Dulbecco complementado con glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10%, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/estrep, y HEPES 25 mM en matraces de cultivo de 175 cm². Para los registros de célula entera, se sembraron 2.500 – 5.000 células en cubreobjetos de cristal recubiertos con poli-L-lisina y se cultivaron durante 24 - 48 horas a 27 $^{\circ}$ C antes de su uso para ensayar la actividad de los potenciadores; y se incubaron con o sin el compuesto de corrección a 37 $^{\circ}$ C para la medida de la actividad de los correctores.

11. Registros de un solo Canal

Las actividades de un solo canal del $\Delta F508$ -CFTR corregido con la temperatura expresadas de forma estable en las células NIH3T3 y las actividades de los compuestos potenciadores se observaron usando un parche de membrana extirpado desde dentro hacia afuera. En resumen, los registros de fijación de voltaje de la actividad de un solo canal se llevaron a cabo a temperatura ambiente con un amplificador de pinzamiento zonal Axopatch 200B (Axon Instruments Inc.). Todos los registros se consiguieron a una frecuencia de muestreo de 10 kHz y se filtraron a paso bajo a 400 Hz. Las pipetas de parche se fabricaron a partir de vidrio #7052 de Coming Kovar Sealing (World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL) y tenían una resistencia de 5 - 8 M Ω cuando se rellenaron con la solución extracelular. El $\Delta F508$ -CFTR se activó después de la escisión, mediante la adición de Mg-ATP 1 mM, y de la subunidad catalítica de la proteína quinasa dependiente de cAMP 75 nM (PKA; Promega Corp. Madison, WI). Después de la estabilización de la actividad del canal, el parche se perfundió usando un sistema de microperfusión dirigido por la gravedad. La entrada se puso adyacente al parche, dando como resultado el intercambio total de solución en 1 - 2 segundos. Para mantener la actividad del $\Delta F508$ -CFTR durante la perfusión rápida, se añadió el inhibidor de fosfatasa F⁻ no específico (NaF 10 mM) a la solución del baño. En estas condiciones de registro, la

actividad del canal permaneció constante durante la duración del registro del parche (hasta 60 min). Las corrientes producidas por el movimiento de la carga positiva desde las soluciones intra a las extracelulares (movimiento de aniones en la dirección opuesta) se muestran como corrientes positivas. El potencial de la pipeta (V_p) se mantuvo a 80 mV.

- 5 La actividad del canal se analizó desde parches de membrana que contenían ≤ 2 canales activos. El número máximo de aperturas simultáneas determinaron el número de canales activos durante el curso de un experimento. Para determinar la amplitud de la corriente de un solo canal, los datos registrados a partir de 120 segundos de la actividad del $\Delta F508$ -CFTR se filtraron "fuera de línea" a 100 Hz y después se usaron para construir histogramas de amplitud en todos los puntos que se ajustaron con funciones multigaussianas usando el software para Análisis de Bio-Patch (Bio-Logic Comp. Francia). La corriente microscópica total y la probabilidad abierta (P_o) se determinaron a partir de 120 segundos de la actividad del canal. La P_o se determinó usando el software de Bio-Patch o a partir de la relación $P_o = I/i(N)$, en la que I = corriente media, i = amplitud de la corriente de un solo canal, y N = número de canales activos en el parche.

12. Soluciones

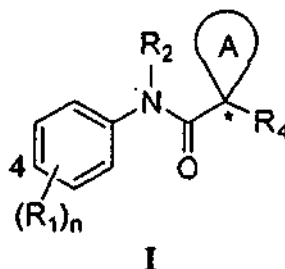
- 15 Solución extracelular (en mM): NMDG (150), ácido aspártico (150), $CaCl_2$ (5), $MgCl_2$ (2), y HEPES (10) (pH se ajustó a 7,35 con base Tris). Solución intracelular (en mM): NMDG-Cl (150), $MgCl_2$ (2), EGTA (5), TES (10), y base Tris (14) (pH se ajustó a 7,35 con HCl).

13. Cultivo Celular

- 20 Los fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresan el $\Delta F508$ -CFTR de forma estable se usan para registros de pinzamiento zonal de membrana extirpada. Las células se mantienen a 37 °C en CO_2 al 5% y un 90% de humedad en medio de Eagle modificado por Dulbecco complementado con glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10%, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/estrep, y HEPES 25 mM en matraces de cultivo de 175 cm². Para los registros de un solo canal, se sembraron 2.500 – 5.000 células en cubreobjetos de vidrio recubiertos con poli-L-lisina y se cultivaron durante 24 - 48 horas a 27 °C antes de su uso.
- 25 Los compuestos ejemplificados de la Tabla 1 tienen una actividad inferior a 20 mM como se mide usando los ensayos que se han descrito anteriormente en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

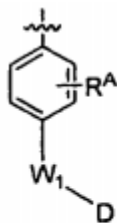
- 5 Cada R₁ es independientemente un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalifático de C₃₋₁₀ miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalifático de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, carboxi, amido, amino, halo, o hidroxilo, con la condición de que al menos un R₁ sea un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido y dicho R₁ esté unido a la posición 3 o 4 del anillo de fenilo;
- 10 R₂ es hidrógeno, un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalifático C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
- El anillo A es un cicloalifático opcionalmente sustituido o un heterocicloalifático opcionalmente sustituido en el que los átomos del anillo A adyacentes a C* son átomos de carbono;
- R₄ es un anillo benzo[d][1,3]dioxolilo opcionalmente sustituido y
- 15 n es 1, 2, 3, 4 o 5.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el un R₁ unido a la posición 3 o 4 del anillo de fenilo es un arilo o un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^A, en el que R^A es -Z^AR₅; en el que cada Z^A es independientemente un enlace o una cadena alifática C₁₋₆ ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^A están opcional e independientemente sustituidas con -CO-, -CS-, -CONR^B-, -CONR^BNR^B-, -CO₂-, -OCO-, -NR^BCO₂-, -O-, -NR^BCONR^B-, -OCONR^B-, -NR^BNR^B-, -NR^BCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^B-, -SO₂NR^B-, -NR^BSO₂- o -NR^BSO₂NR^B-; cada R₅ es independientemente R^B, halo, -B(OH)₂, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, o -OCF₃; y cada R^B es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₈ opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

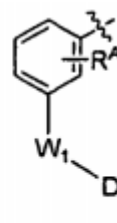
25 3. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en el que el un R₁ unido a la posición 3 o 4 del anillo de fenilo es un fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^A.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el un R₁ unido a la posición 3 o 4 del anillo de fenilo es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^A.

5. (Modificada Actualmente) El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R₁ es:



(Z-1),



o (Z-2).

30

en el que

W₁ es -C(O)-, -SO₂-, -NHC(O)- o -CH₂-; y

D es H, hidroxilo, o un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un alcoxi

opcionalmente sustituido, y amino.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que D es un amino opcionalmente sustituido de



fórmula $\text{N}(\text{A})(\text{B})$, en la que cada uno de A y B es independientemente H, un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalifático $\text{C}_3\text{-C}_8$ opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, acilo, sulfonilo, o A y B, tomados en conjunto, forman un anillo heterocicloalifático de 3-7 miembros opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que A y B, tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocicloalifático de 3-7 miembros opcionalmente sustituido.

8. (Modificada Actualmente) El compuesto de la reivindicación 7, en el que el anillo heterocicloalifático está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de halo, oxo, alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amino, amido, o carboxi.

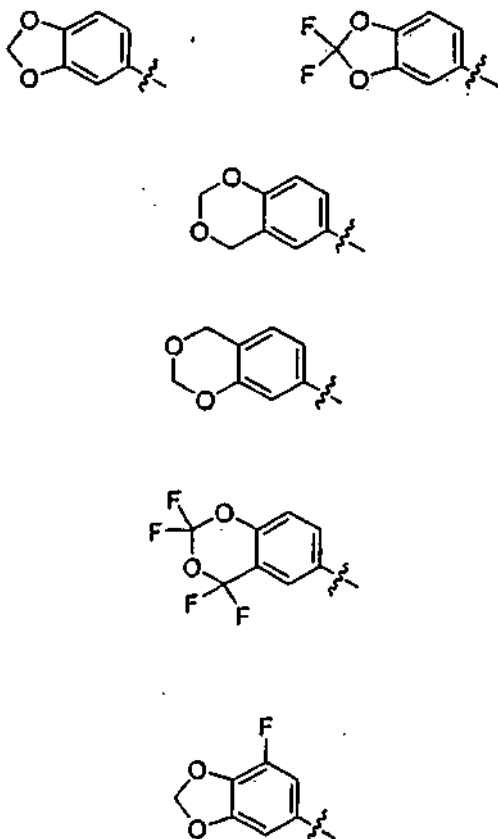
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R_2 es hidrógeno o metilo.

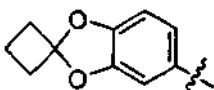
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el anillo A es un cicloalifático C_{3-7} sin sustituir o un heterocicloalifático de 3-8 miembros.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el anillo A es un ciclopropilo sin sustituir, un ciclopentilo sin sustituir, un ciclohexilo sin sustituir, o un tetrahidropirano sin sustituir.

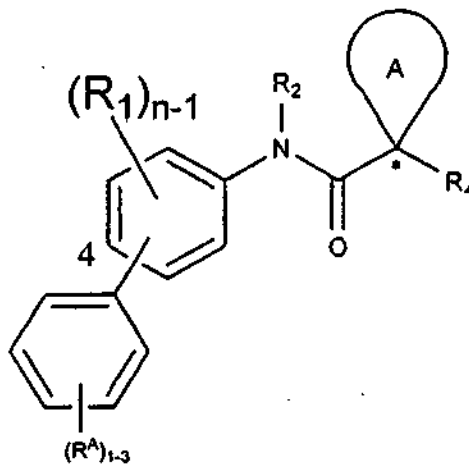
12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_4 es un arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de $-\text{Z}^{\text{C}}\text{R}_8$.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en el que R_4 es uno seleccionado entre





14. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 5 Cada R_1 es independientemente un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalifático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o un heterocicloalifático de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^A ;

- 10 Cada R^A es $-Z^A R_5$, en el que cada Z^A es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^A están opcional e independientemente sustituidas con $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^B-$, $-\text{CONR}^B\text{NR}^B-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^B\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^B\text{CONR}^B-$, $-\text{OCONR}^B-$, $-\text{NR}^B\text{NR}^B-$, $-\text{NR}^B\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^B-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^B-$, $-\text{NR}^B\text{SO}_2-$ o $-\text{NR}^B\text{SO}_2\text{NR}^B-$;

Cada R_5 es independientemente R^B , halo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, o $-\text{OCF}_3$;

- 15 Cada R^B es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-8} opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_2 es alifático C_{1-4} , cicloalifático C_{3-6} , fenilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o R_2 es hidrógeno;

- 20 El anillo A es un cicloalifático C_{3-7} opcionalmente sustituido o un heterocicloalifático C_{3-7} opcionalmente sustituido en el que los átomos del anillo A adyacentes a C^* son átomos de carbono, y dicho anillo A está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de $-Z^B R_7$, en el que cada Z^B es independientemente un enlace, o una cadena alifática C_{1-4} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^B están opcional e independientemente sustituidas con $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^B-$, $-\text{CONR}^B\text{NR}^B-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^B\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^B\text{CONR}^B-$, $-\text{OCONR}^B-$, $-\text{NR}^B\text{NR}^B-$, $-\text{NR}^B\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^B-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^B-$, $-\text{NR}^B\text{SO}_2-$ o $-\text{NR}^B\text{SO}_2\text{NR}^B-$;

- 25 Cada R_7 es independientemente R^B halo, OH , $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, o $-\text{OCF}_3$;

- 30 R_4 es un anillo benzo [d][1,3] dioxolilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de $-Z^C R_8$, en el que cada Z^C es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^C están opcional e independientemente sustituidas con $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^C-$, $-\text{CONR}^C\text{NR}^C-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^C\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^C\text{CONR}^C-$, $-\text{OCONR}^C-$, $-\text{NR}^C\text{NR}^C-$, $-\text{NR}^C\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^C-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^C-$, $-\text{NR}^C\text{SO}_2-$ o $-\text{NR}^C\text{SO}_2\text{NR}^C-$;

Cada R_8 es independientemente R^C , halo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, o $-\text{OCF}_3$;

Cada R^C es independientemente un grupo alifático C_{1-8} opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

n es 1-4.

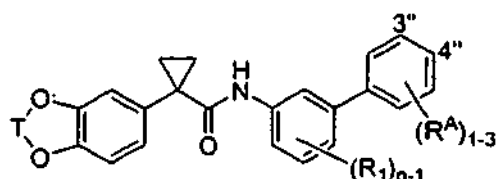
15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que Z^A es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que una unidad de carbono de Z^A está opcionalmente sustituida con $-SO_2-$, $-CONR^B-$ o $-SO_2NR^B-$.

5 16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que R_5 es un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterocicloalifático opcionalmente sustituido.

17. El compuesto de la reivindicación 16, en el que R^A es $-Z^A R_5$, Z^A es $-SO_2-$ y R_5 es un heterocicloalifático opcionalmente sustituido y R_5 se une directamente a Z^A mediante un anillo de nitrógeno.

18. El compuesto de la reivindicación 14, en el que el compuesto tiene la fórmula IIc:

10



IIc

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

T es una cadena alifática C_{1-2} opcionalmente sustituida, en la que cada una de las unidades de carbono está opcional e independientemente sustituida con $-CO-$, $-CS-$, $-COCO-$, $-SO_2-$, $-B(OH)-$ o $-B(O(\text{alquil } C_{1-6}))-$;

15 Cada uno de R_1 es independientemente un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalifático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, carboxi, amido, amino, halo, o hidroxilo;

20 Cada R^A es independientemente $-Z^A R_5$, en el que cada Z^A es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^A están opcional e independientemente sustituidas con $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^B-$, $-CONR^B R^B-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^B CO_2-$, $-O-$, $-NR^B CONR^B-$, $-OCONR^B-$, $-NR^B NR^B-$, $-NR^B CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^B-$, $-SO_2 NR^B-$, $-NR^B SO_2-$, o $NR^B SO_2 NR^B-$;

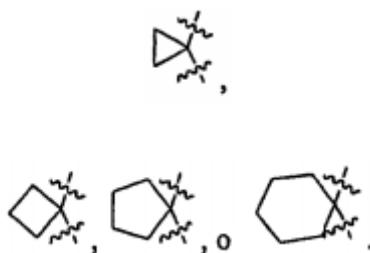
Cada R_5 es independientemente R^B , halo, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, o $-OCF_3$;

25 o dos R^A , tomados en conjunto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 3-8 miembros con hasta 3 miembros del anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, NH, NR^B , y S, con la condición de que un R^A esté unido al carbono 3'' o 4'';

Cada R^B es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-8} opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

30 n es 2 o 3 con la condición de que cuando n sea 3, un primer R_1 esté unido en la posición orto con respecto al anillo de fenilo sustituido con R^A y que un segundo R_1 está unido en la posición para con respecto al anillo de fenilo sustituido con R^A .

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el que T es $-CH_2-$, $-CF_2-$, $-C(CH_3)_2-$,



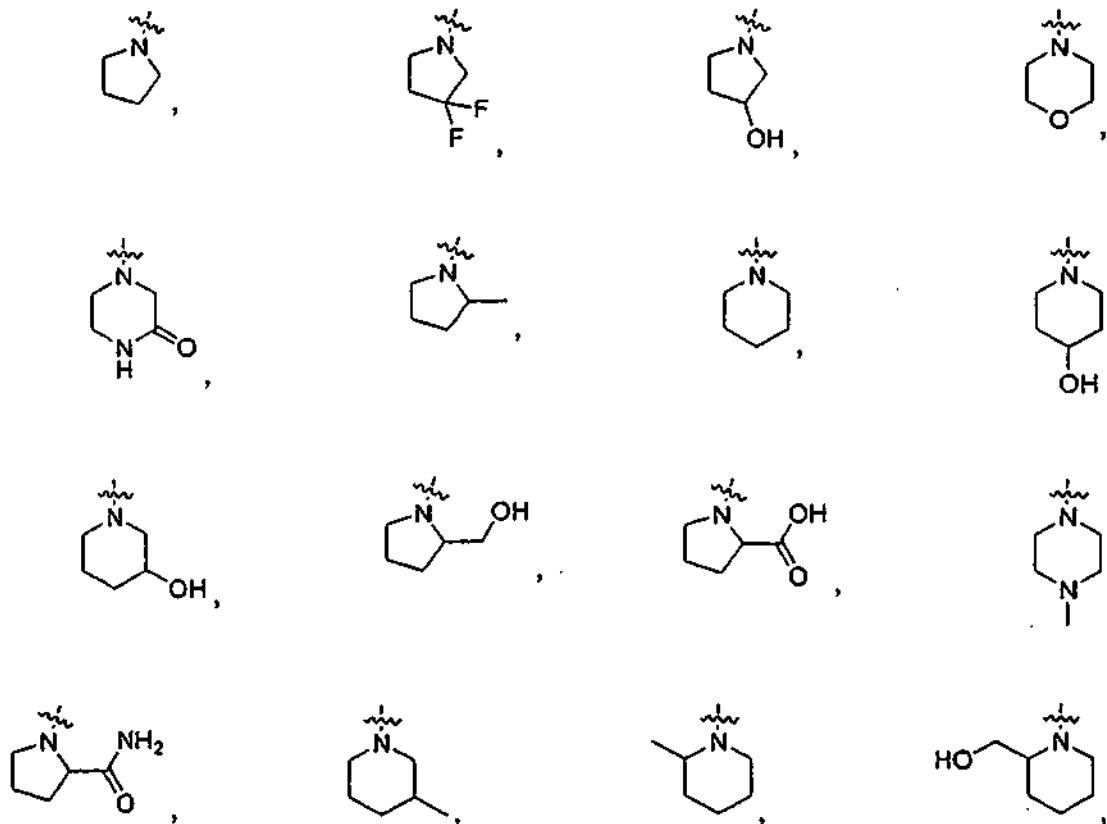
35 20. El compuesto de la reivindicación 19, en el que el un R_1 está unido en la posición orto con respecto al anillo de fenilo sustituido con R^A .

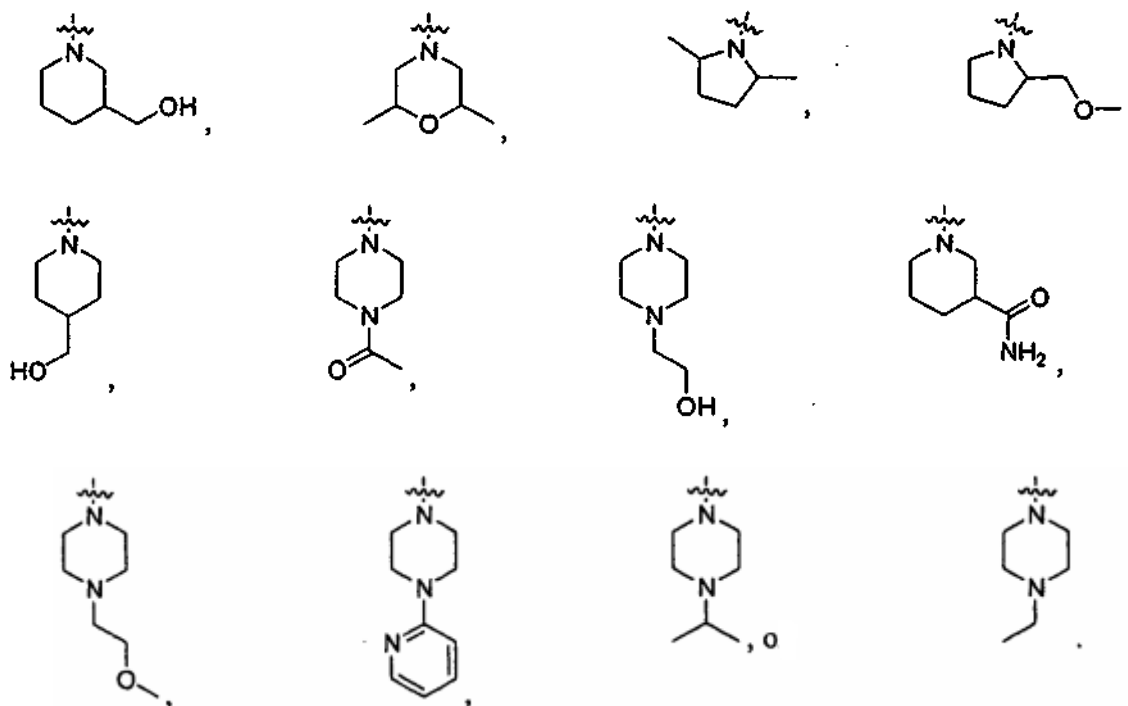
21. El compuesto de la reivindicación 20, en el que el otro R₁ está seleccionado entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, F, Cl, CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O-(*iso*-propilo), -O-(*terc*-butilo), y -OCF₃ y está unido en la posición para con respecto al anillo de fenilo sustituido con R^A.

5 22. (Modificada Actualmente) El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 19-21, en el que un R^A es -Z^AR₅; en el que Z^A está seleccionado entre CONH, CON(alquilo C₁₋₅), NHCO, SO₂NH, SO₂N(alquilo C₁₋₅), NHSO₂, CH₂NHSO₂, CH₂N(CH₃)SO₂, CH₂NHCO, CH₂N(CH₃)CO, COO, SO₂, SO, o CO.

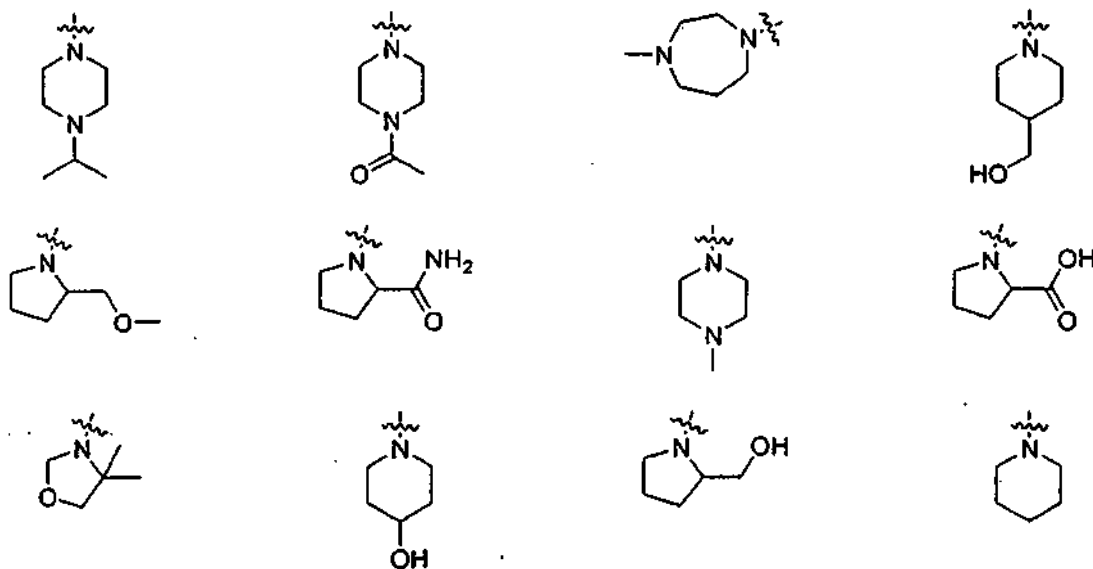
23. (Modificada Actualmente) El compuesto de la reivindicación 22, en el que R₅ es metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, 3-metilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, 2-(dimetilamino)etilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-(ciclohexen-1-il)etilo, 3-(morfolin-4-il)propilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, 2-(1H-imidazol-4-il)etilo, 10 tetrahidrofuran-2-il-metilo, 2-(pirid-2-il)etilo, (1-etil-pirrolidin-2-il)metilo, 1-hidroximetilpropilo, 1-hidroximetilbutilo, 1-hidroximetilpentilo, 1-hidroximetil-2-hidroxietilo, 1-hidroximetil-2-metilpropilo, 1-hidroximetil-3-metil-butilo, 2,2-dimetil-1-hidroximetil-propilo, 1,1-di(hidroximetil)etilo, 1,1-di(hidroximetil)propilo, 3-etoxipropilo, 2-acetoaminoetilo, 2-(2'-hidroxietoxi)etilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-cianoetilo, aminoformilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 15 ciclohexilo, 3-oxo-isoxazolidin-4-ilo, 1-etilpropilo, 2-metilpropilo, 1-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, n-propilo, *iso*-propilo, n-butilo, *terc*-butilo, ciclopentilo, dimetilaminometilo, metoximetilo, (2'-metoxietoxi)metilo, (2'-metoxi)etoxi, metoxi, etoxi, *iso*-propoxi, *terc*-butoxi, pirazinilo, n-propilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, 3,3-dimetilbutilo, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OCH₃, CH(CH₃)CH₂OH, CH₂CH(CH₃)OH, CH(CH₂)OH)₂, CH₂CH(OH)CH₂OH, CH₂CH(OH)CH₂CH₃, C(CH₃)₂CH₂OH, CH(CH₂CH)CH₂OH, CH₂CH₂OCH₂CH₂OH, C(CH₃)(CH₂OH)₂, CH(CH₃)C(O)OH, 20 CH(CH₂OH)C(O)OH, CH₂C(O)OH, CH₂CH₂C(O)OH, CH₂CH(OH)CH₂C(O)OH, CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂CH₂NHC(O)CH₃, CH(CH(CH₃)₂)CH₂OH, CH(CH₂CH₂CH₃)CH₂OH, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, furilmetilo, (5-metilfuril)-metilo, 2-pirrolidiniletilo, 2-(1-metilpirrolidinil) etilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, 3-(morfolin-4-il)-propilo, C(CH₂CH₃)(CH₂OH)₂, 2-(1H-imidazol-4-il)etilo, 3-(1H-imidazol-1-il)-propilo, 2-(piridin-2-il)-etilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o 3-oxo-isoxazolidin-4-ilo, metilo, metoximetilo, hidroximetilo, (morfolin-4-il)-metilo, 25 CH₂COOH, etoxi, dimetilamino, o morfolin-4-ilo.

24. El compuesto de la reivindicación 22, en el que Z^A es SO₂ y R₅ es metilo, etilo, *iso*-propilo,





25. El compuesto de la reivindicación 22, en el que Z^A es $-CO-$ y R_5 es di-(2-metoxietil)amino, di-(2-hidroxietil)amino,



5

es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-3} opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

10 26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 22-25 en el que el un R^A está unido al carbono 3" o 4".

27. El compuesto de la reivindicación 26, en el que un segundo R^A está seleccionado entre el grupo que consiste en H , R^B , halo, $-OH$, $-(CH_2)_rNR^B R^B$, $-(CH_2)_r-OR^B$, $-SO_2-R^B$, $-NR^B-SO_2-R^B$, $-SO_2NR^B R^B$, $-C(O)R^B$, $-C(O)OR^B$, $-OC(O)OR^B$, $-NR^B C(O)OR^B$, y $-C(O)NR^B R^B$; en el que r es 0, 1 o 2; y cada R^B

15 28. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 22-27 en el que n es 2; R_1 está unido en la posición orto con respecto al anillo de fenilo sustituido con R^A ; un R^A está unido al carbono 4".

29. El compuesto de la reivindicación 28, en el que R , está seleccionado entre el grupo que consiste en H , halo, CF_3 , o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , $-O$ (alifático C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-5} , heterocicloalquilo de 3-6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, carboxi, y aminocarbonilo; en el que dicho

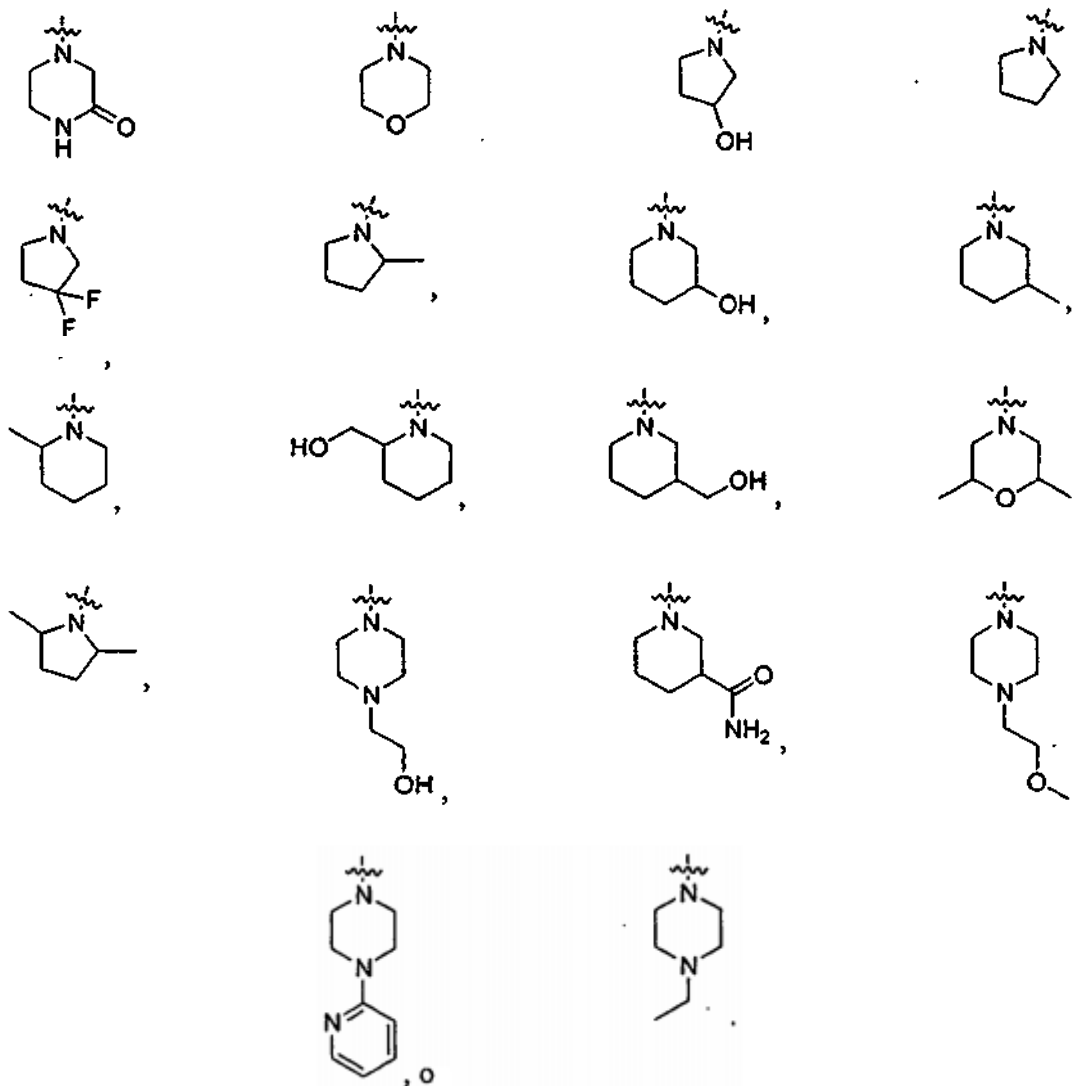
alifático C₁₋₆, -O(alifático C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₅, heterocicloalquilo de 3-6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, carboxi, o aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con halo, CN, hidroxilo, o un grupo seleccionado entre amino, alifático C₁₋₆, alcoxi, amido, cicloalifático C₃₋₈, heterocicloalifático de 3-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está adicionalmente opcionalmente sustituido con 1-3 de halo o hidroxilo.

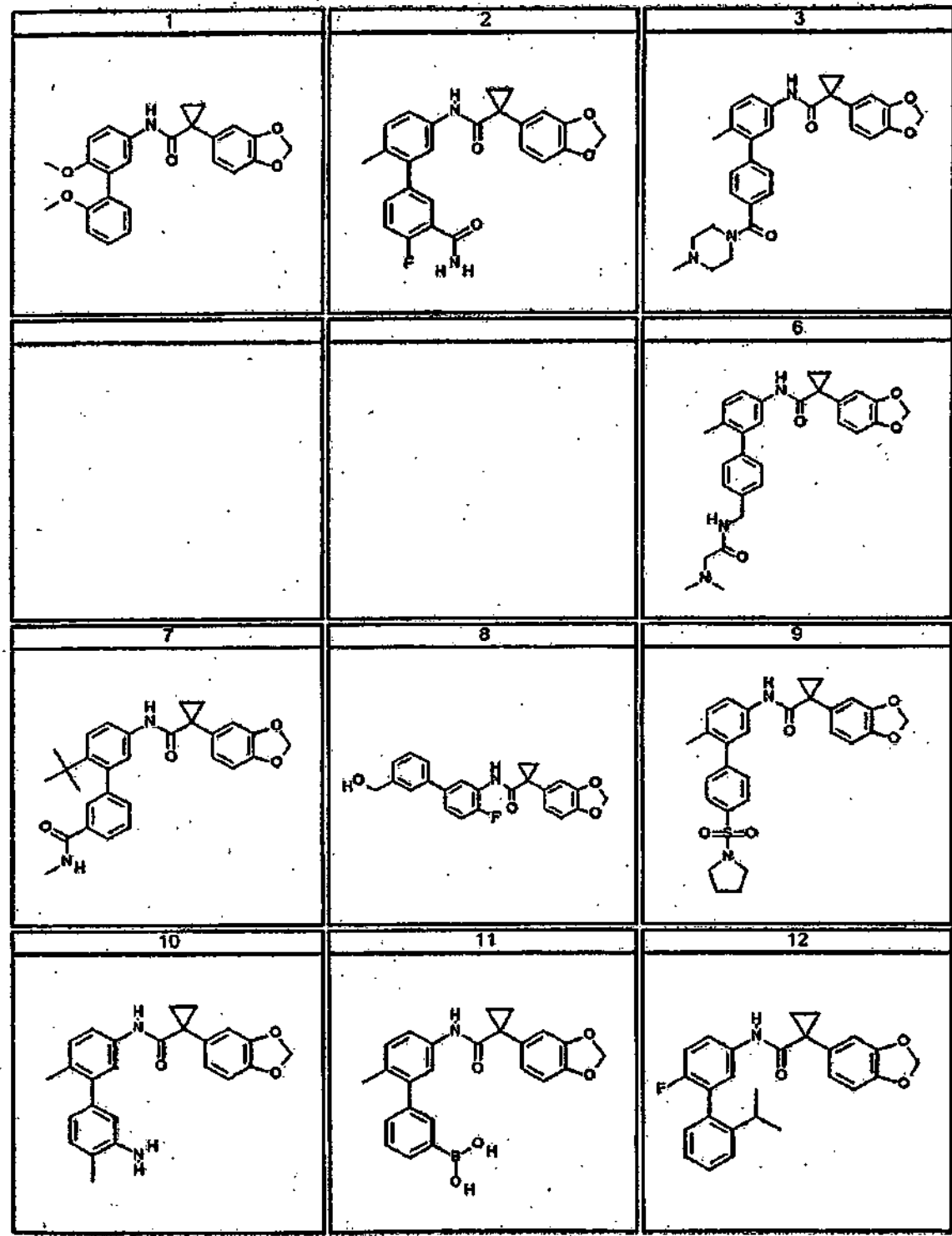
5

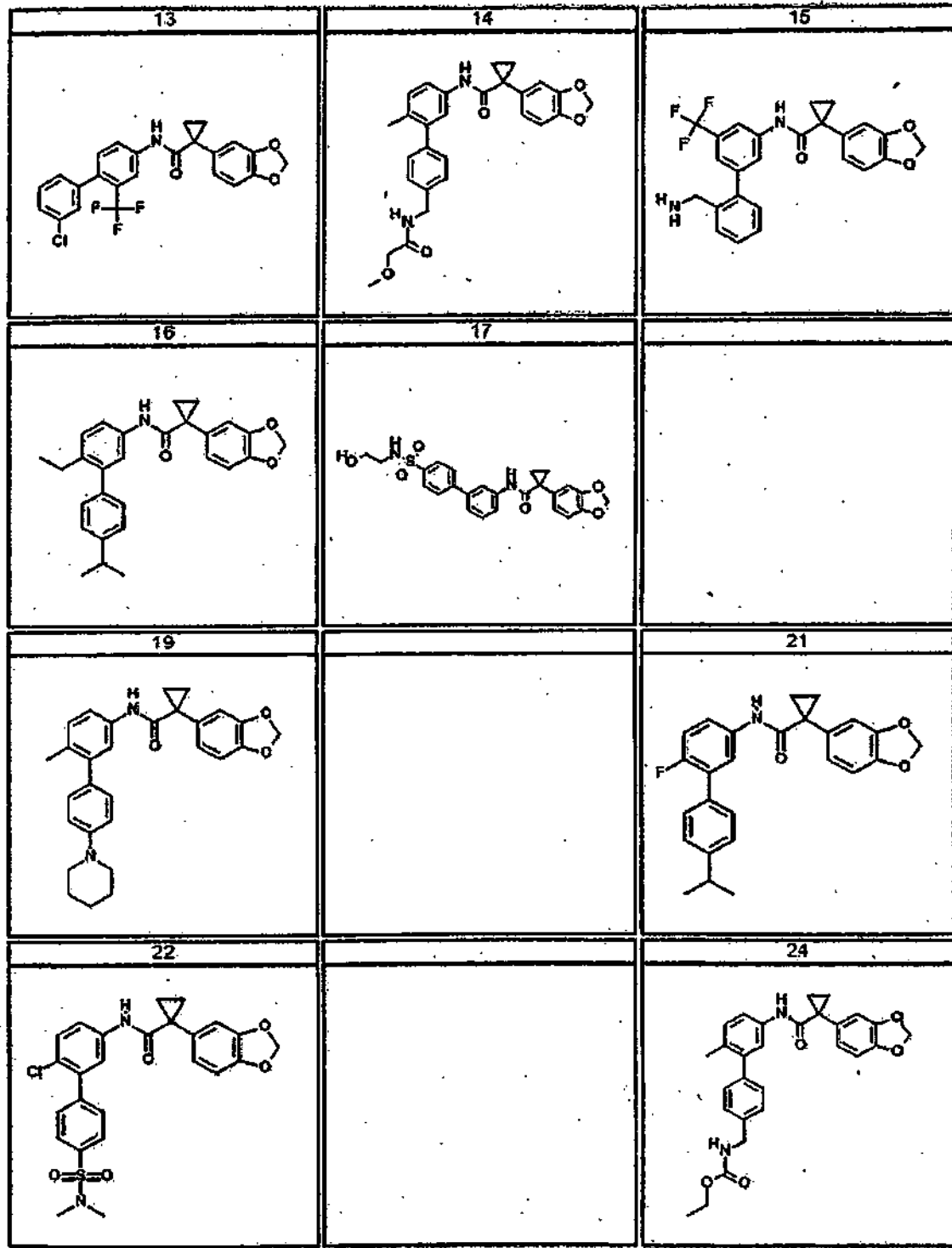
30. El compuesto de la reivindicación 29, en el que el R^A no unido al carbono 4" es H, hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o NH₂.

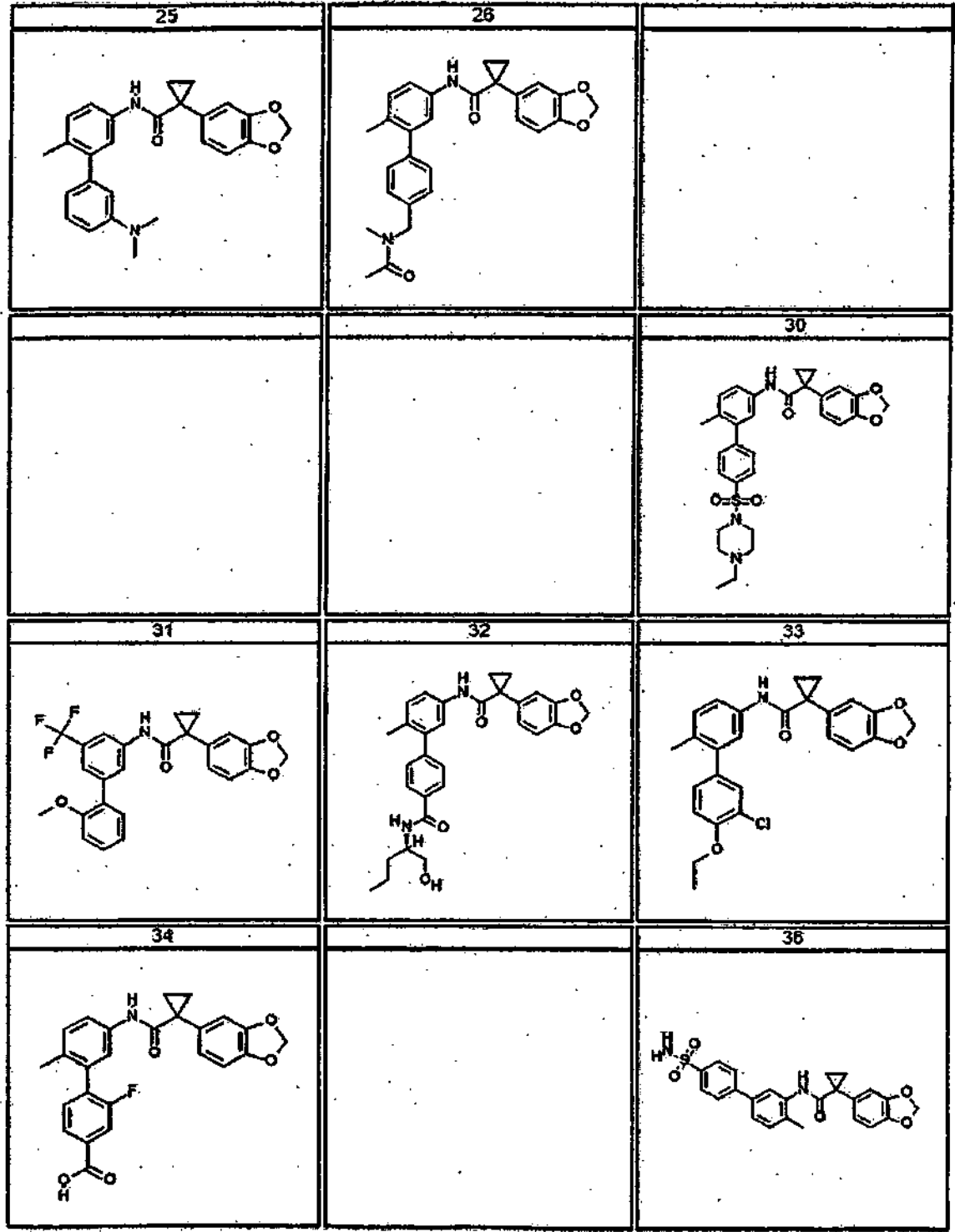
31. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre la siguiente Tabla

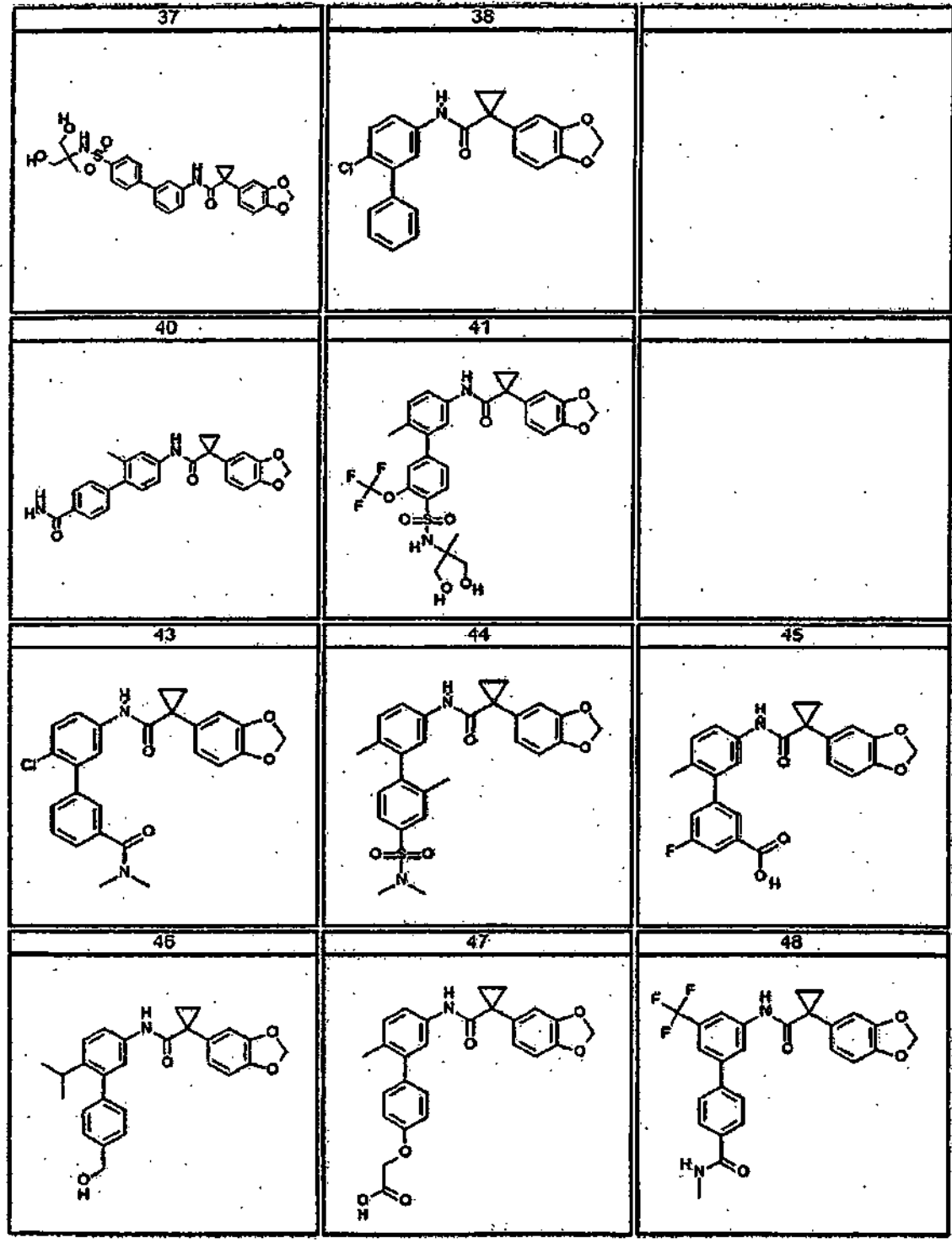
10

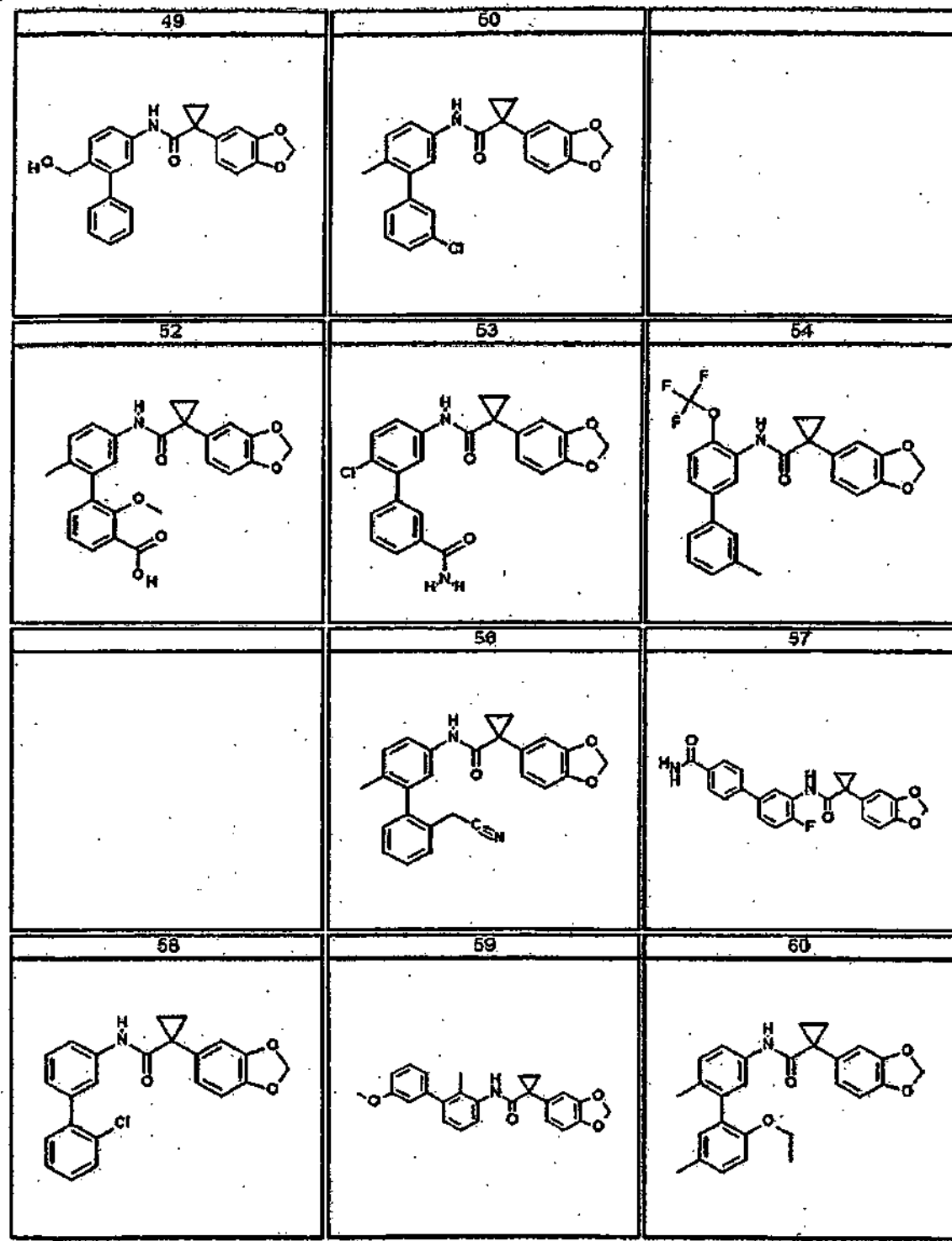


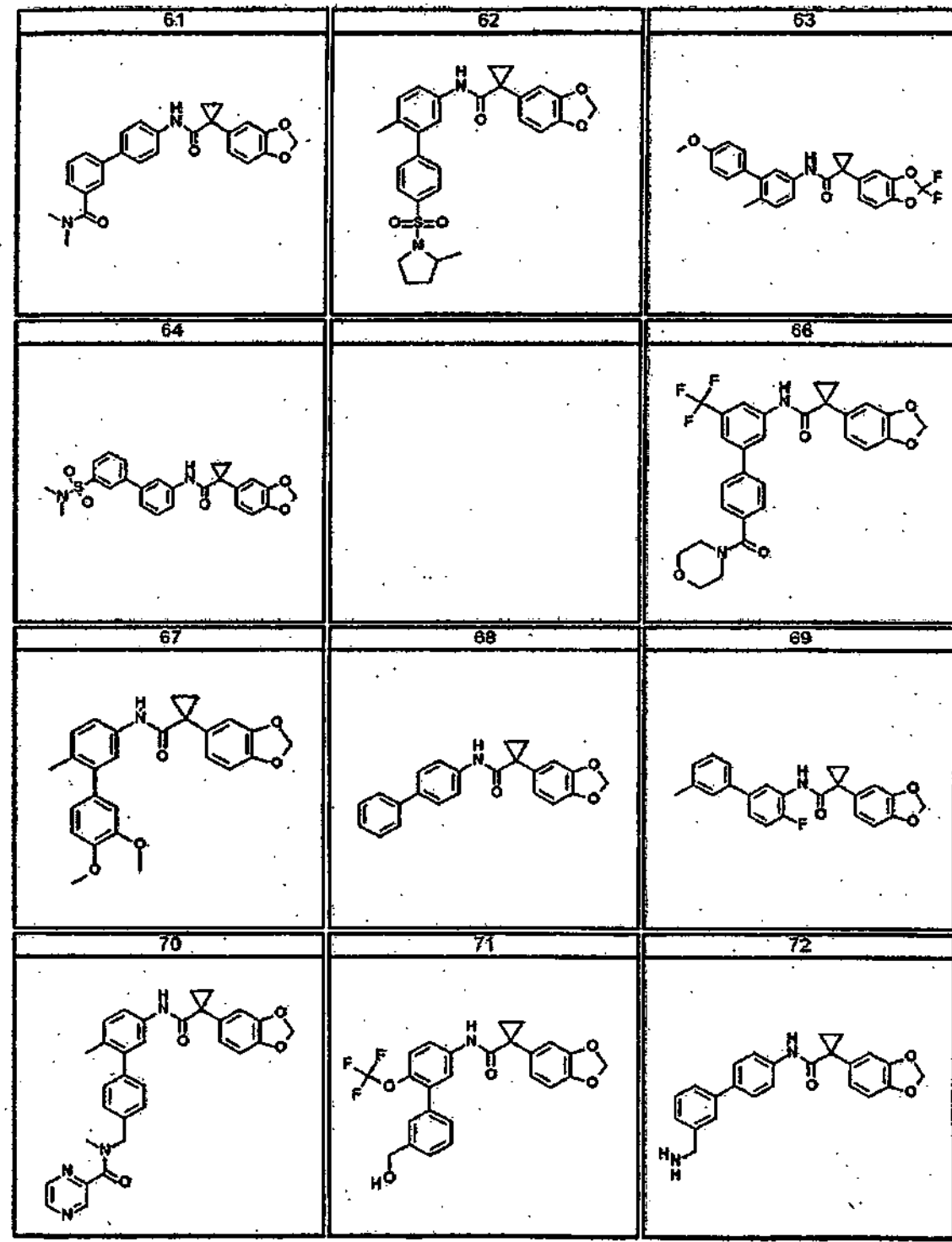


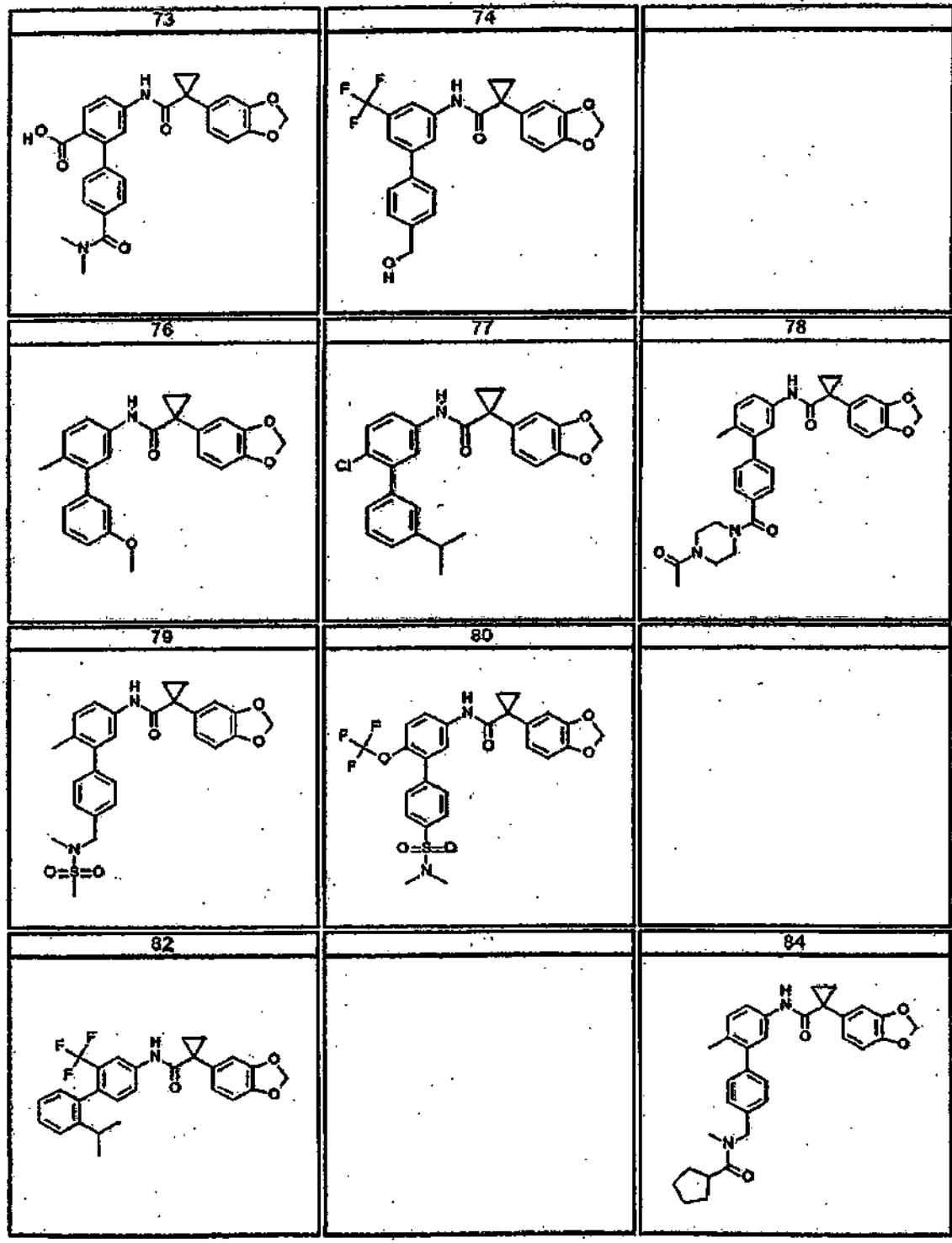


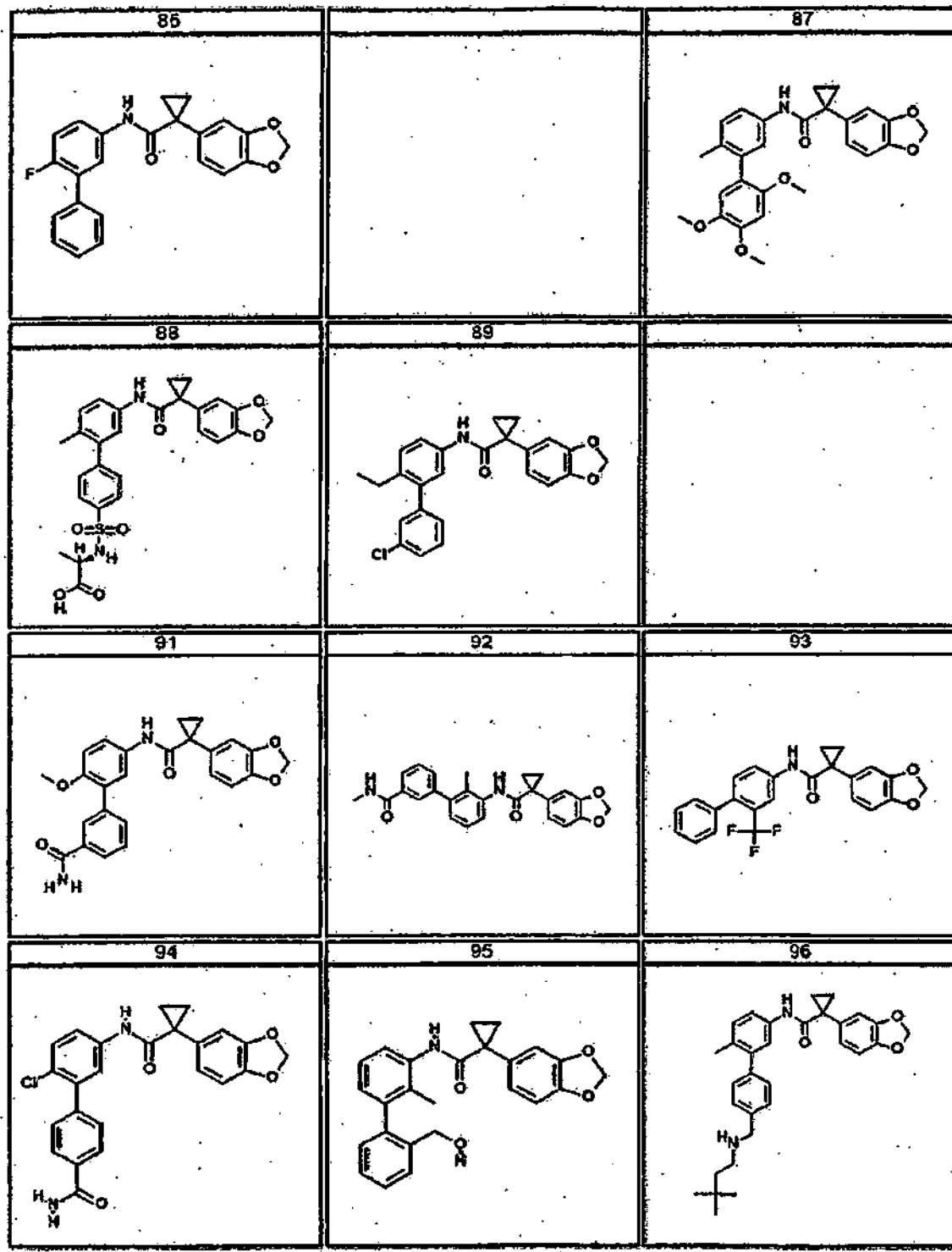


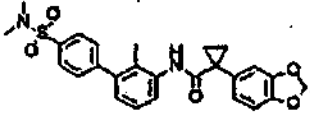
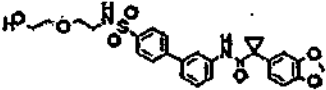
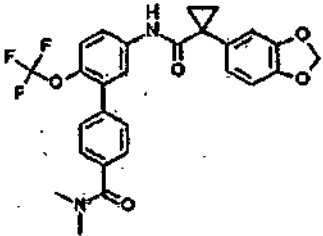
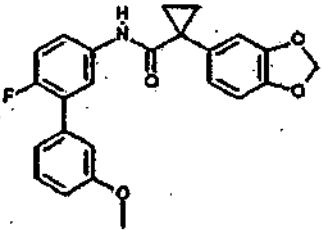
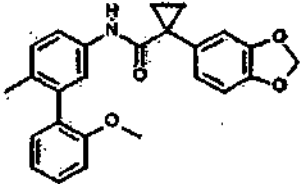


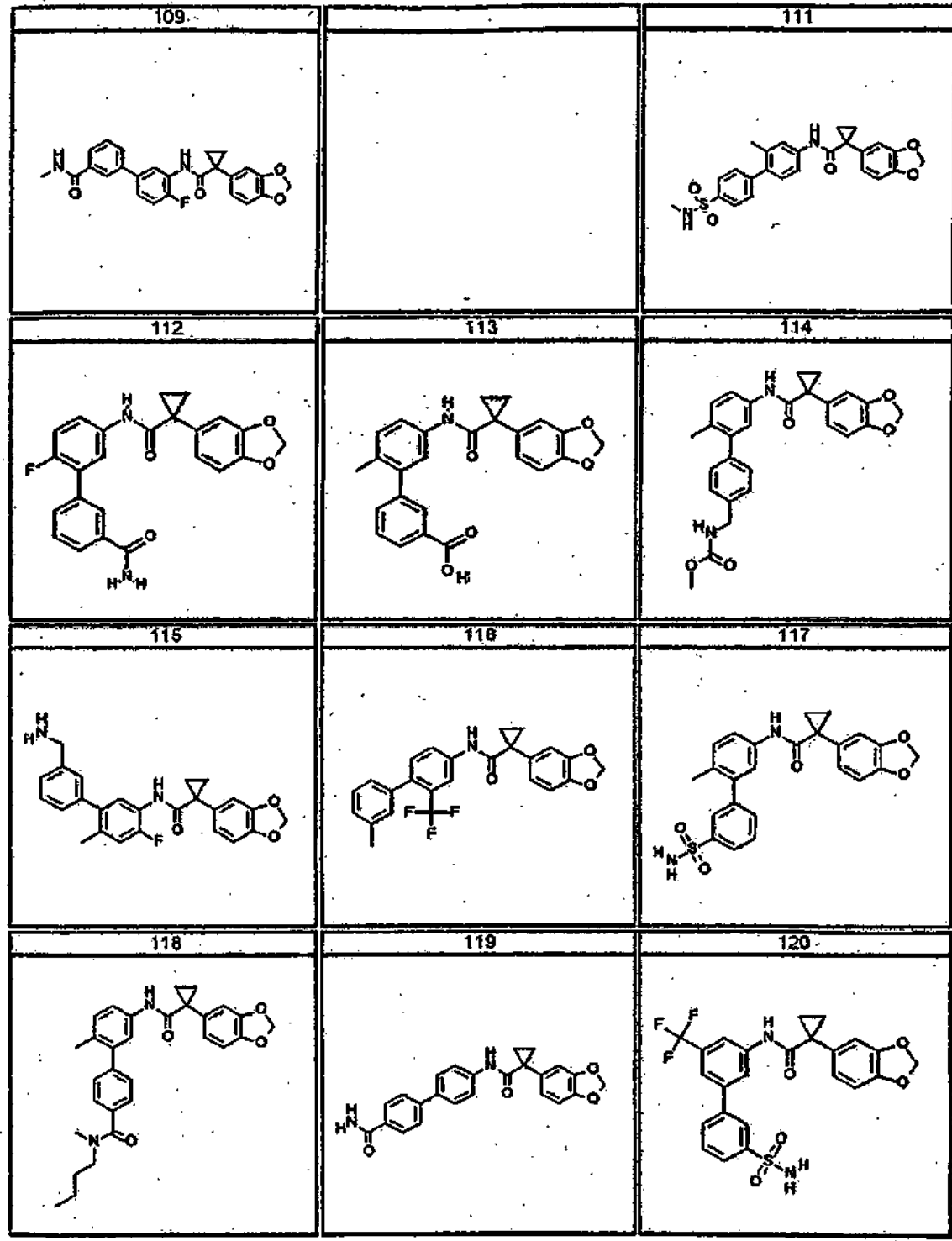


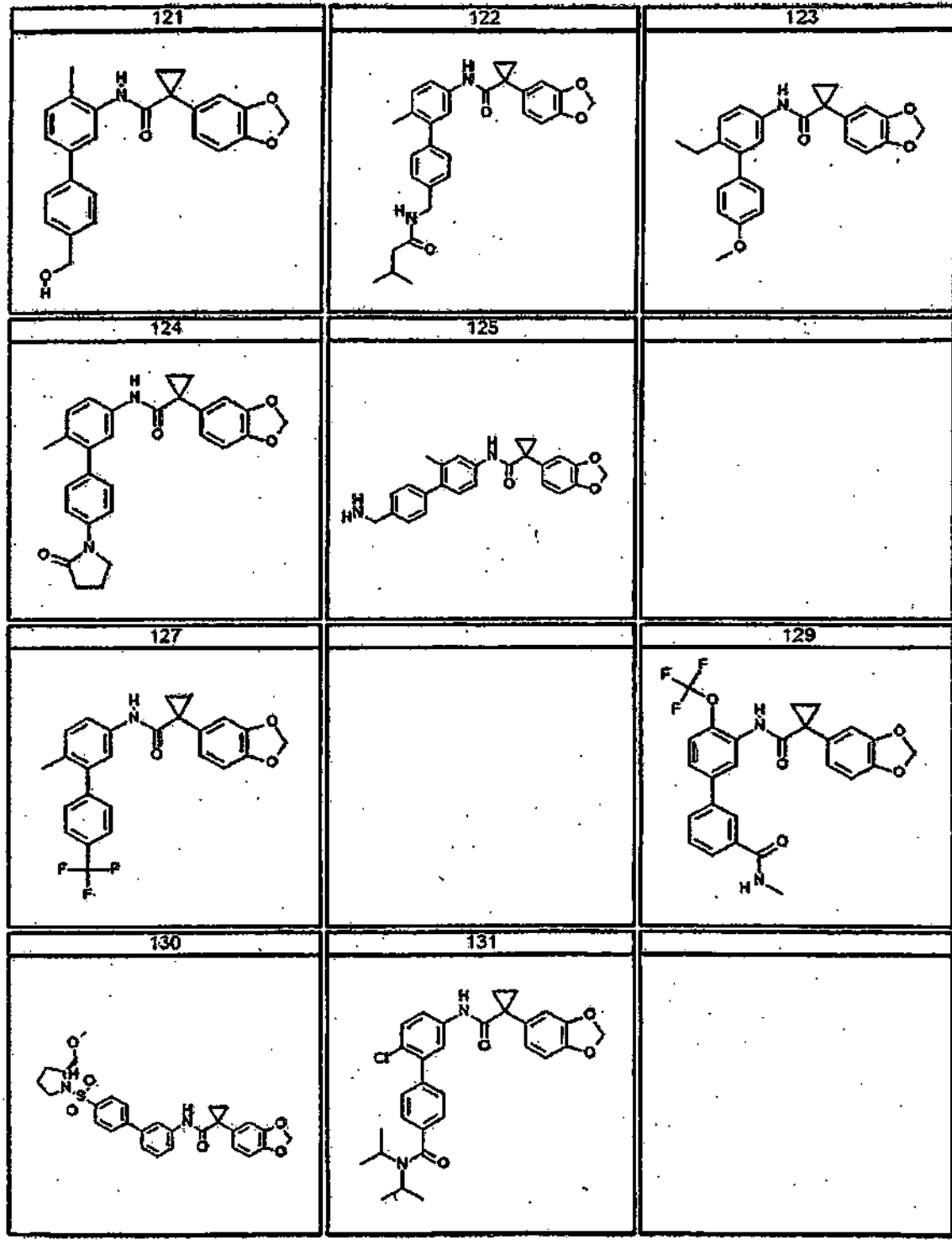


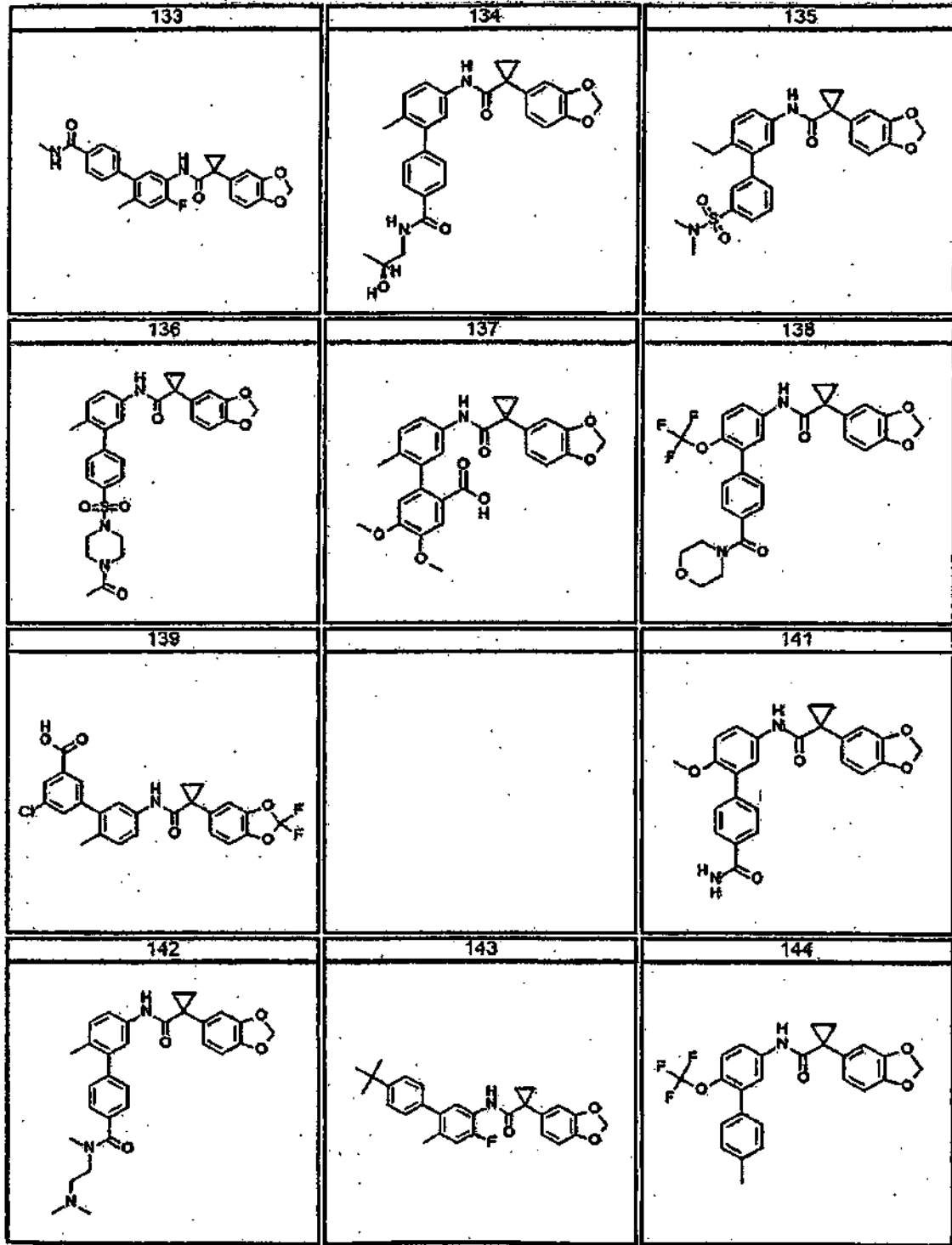


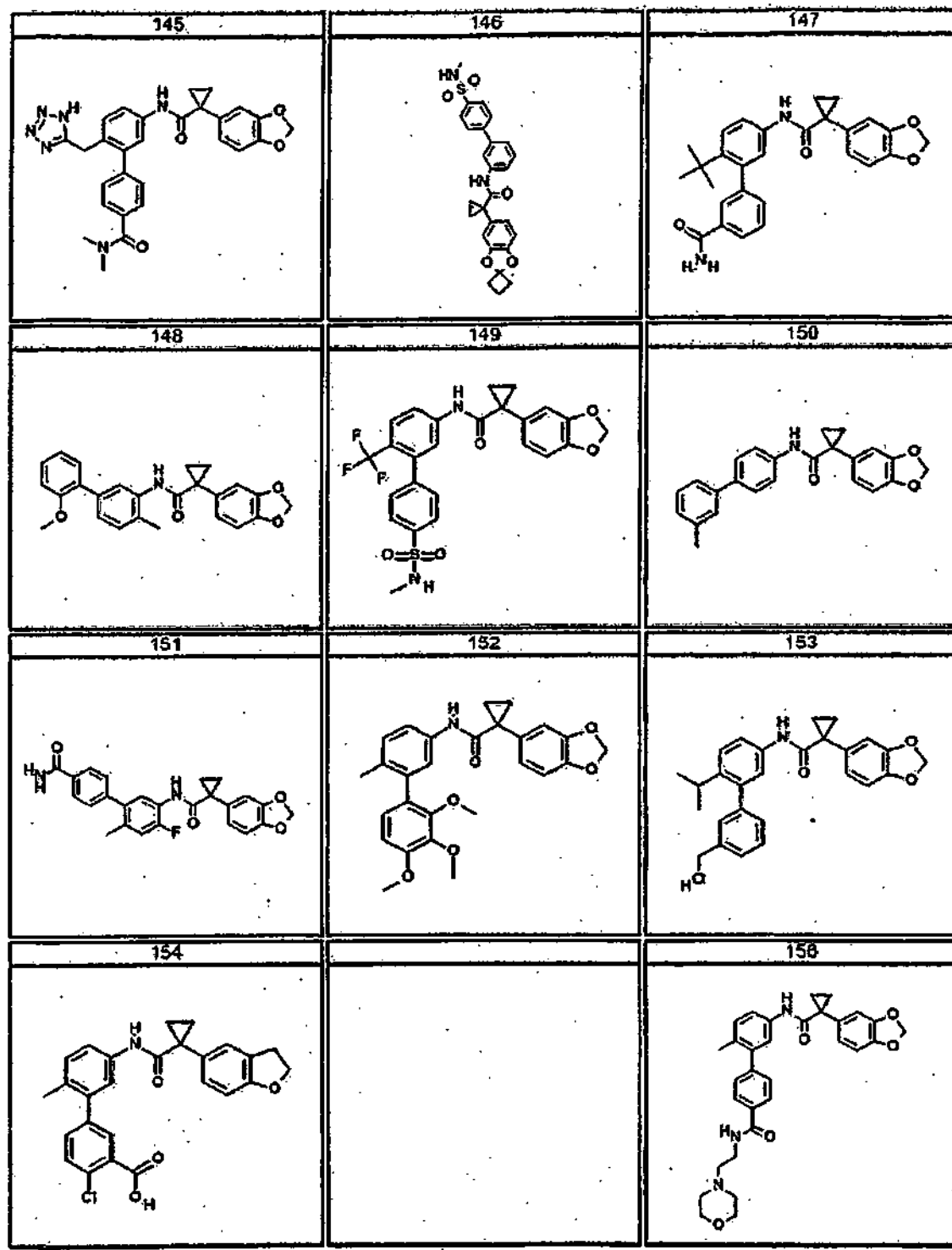


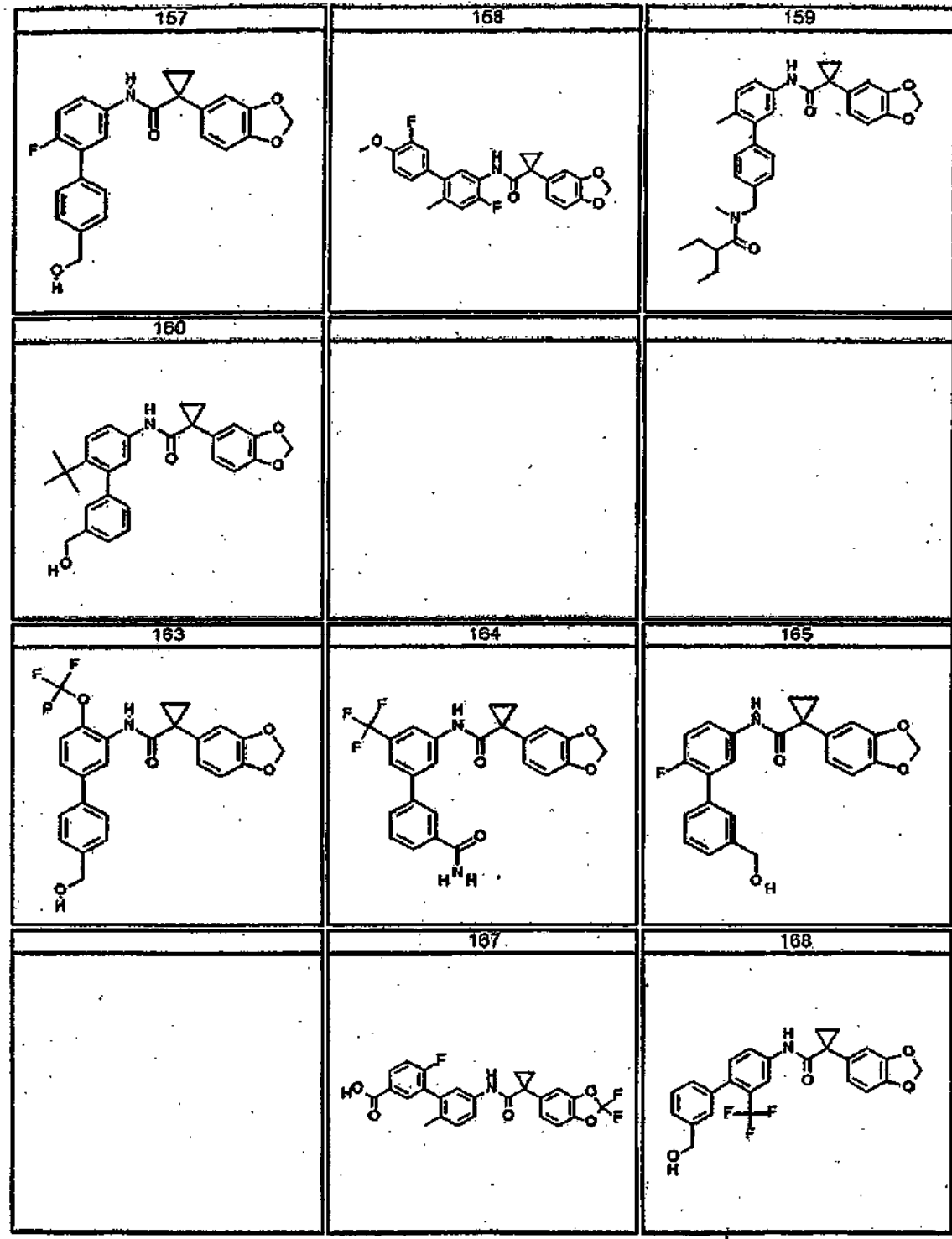
		102
		
	104	105
		
106		108
		

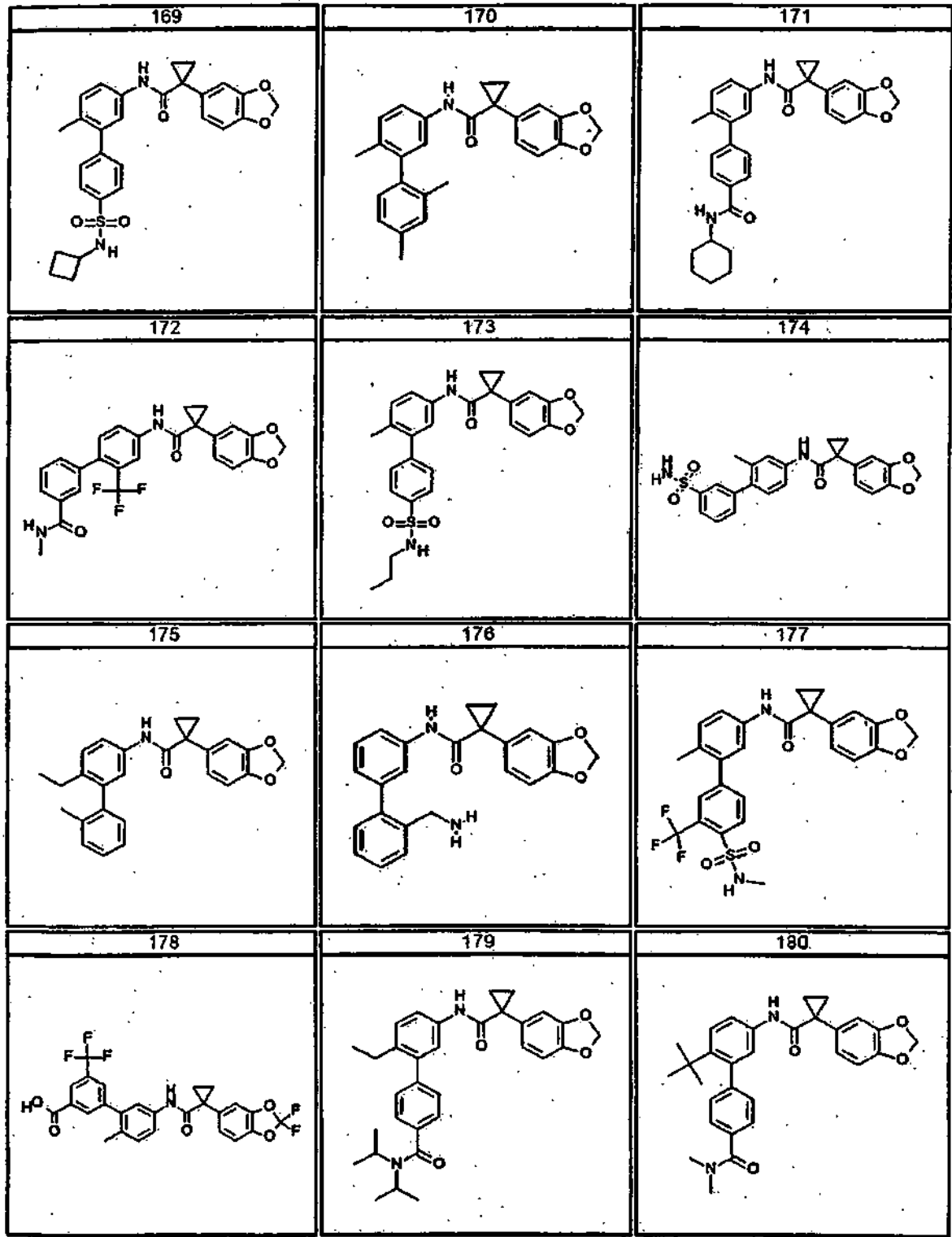


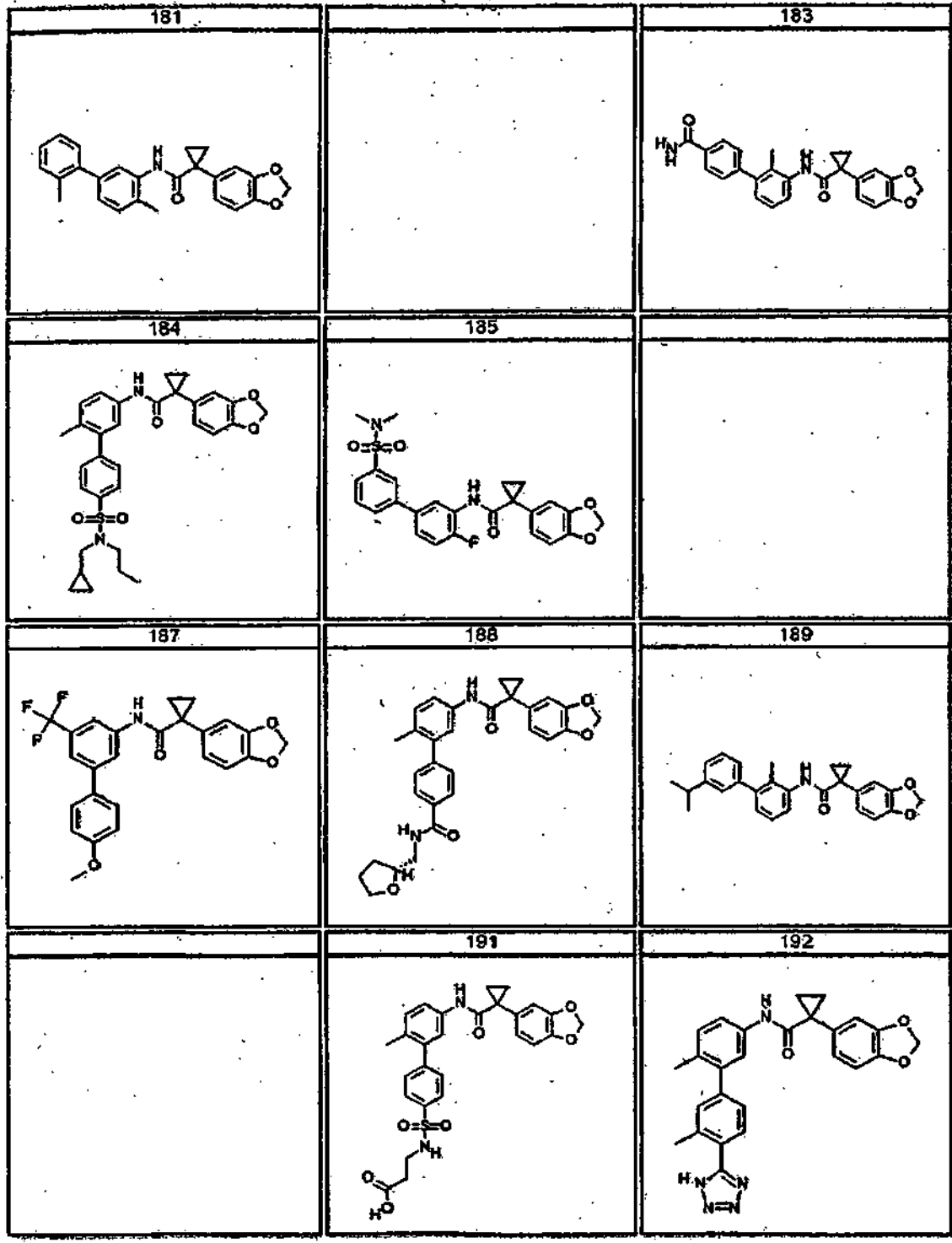


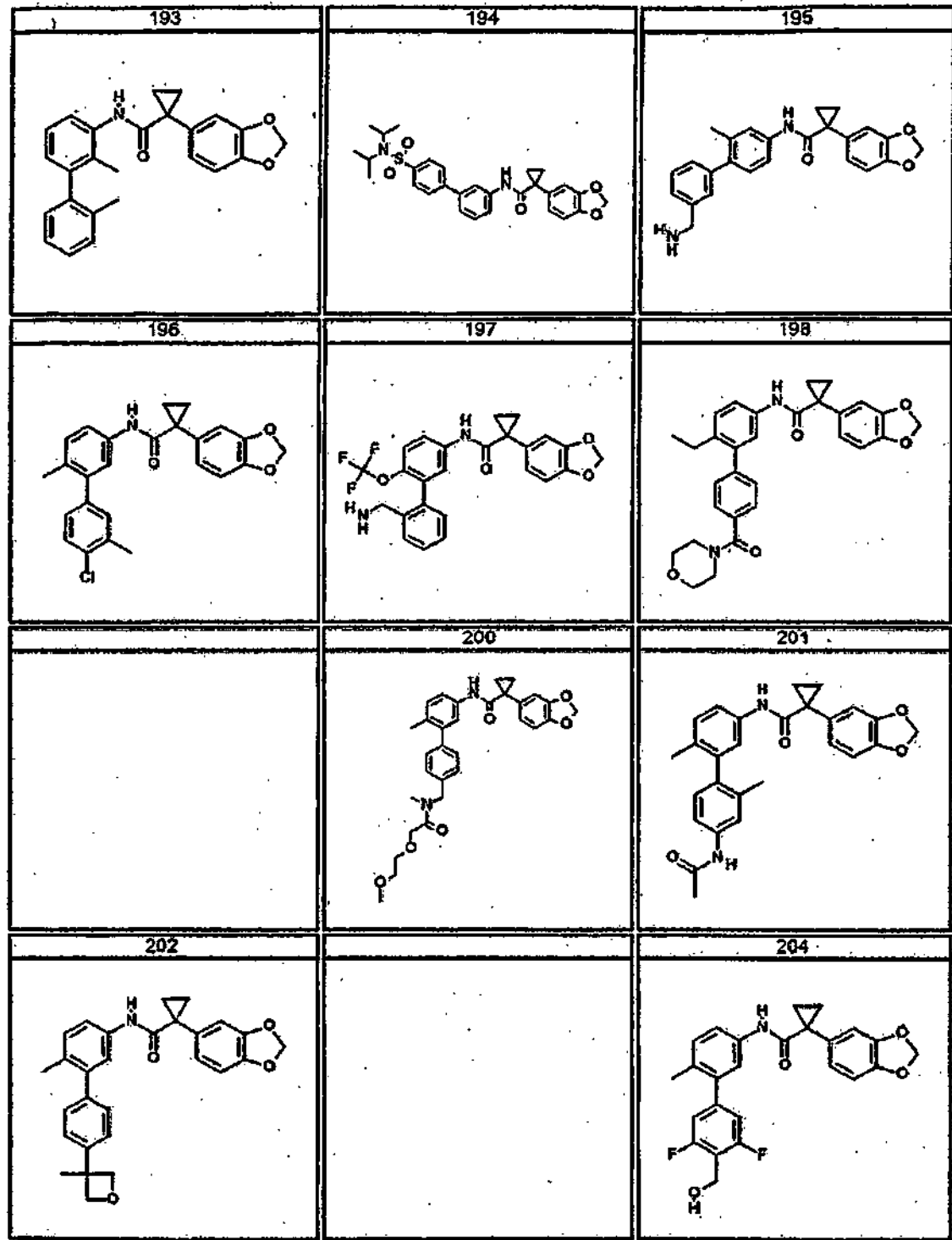


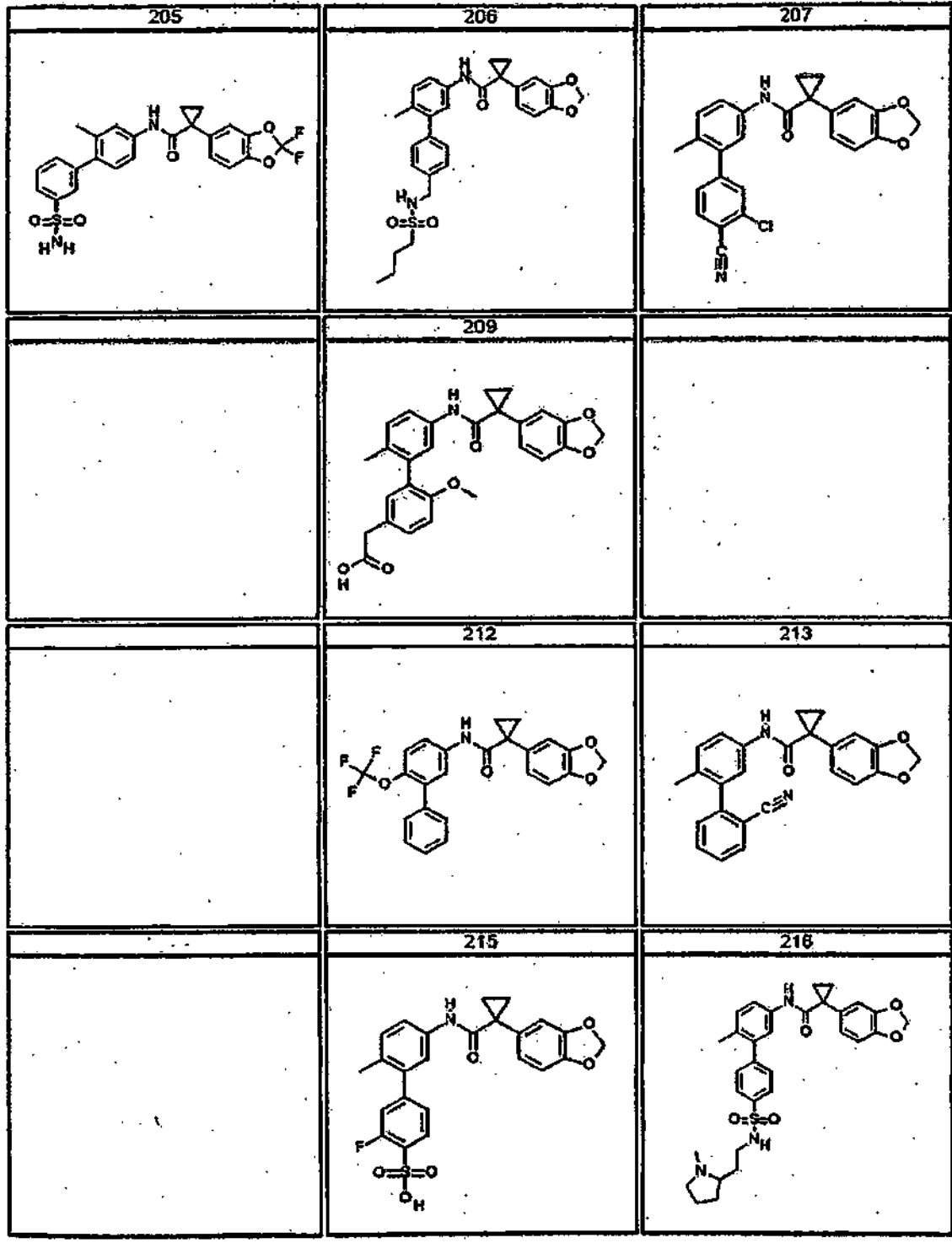


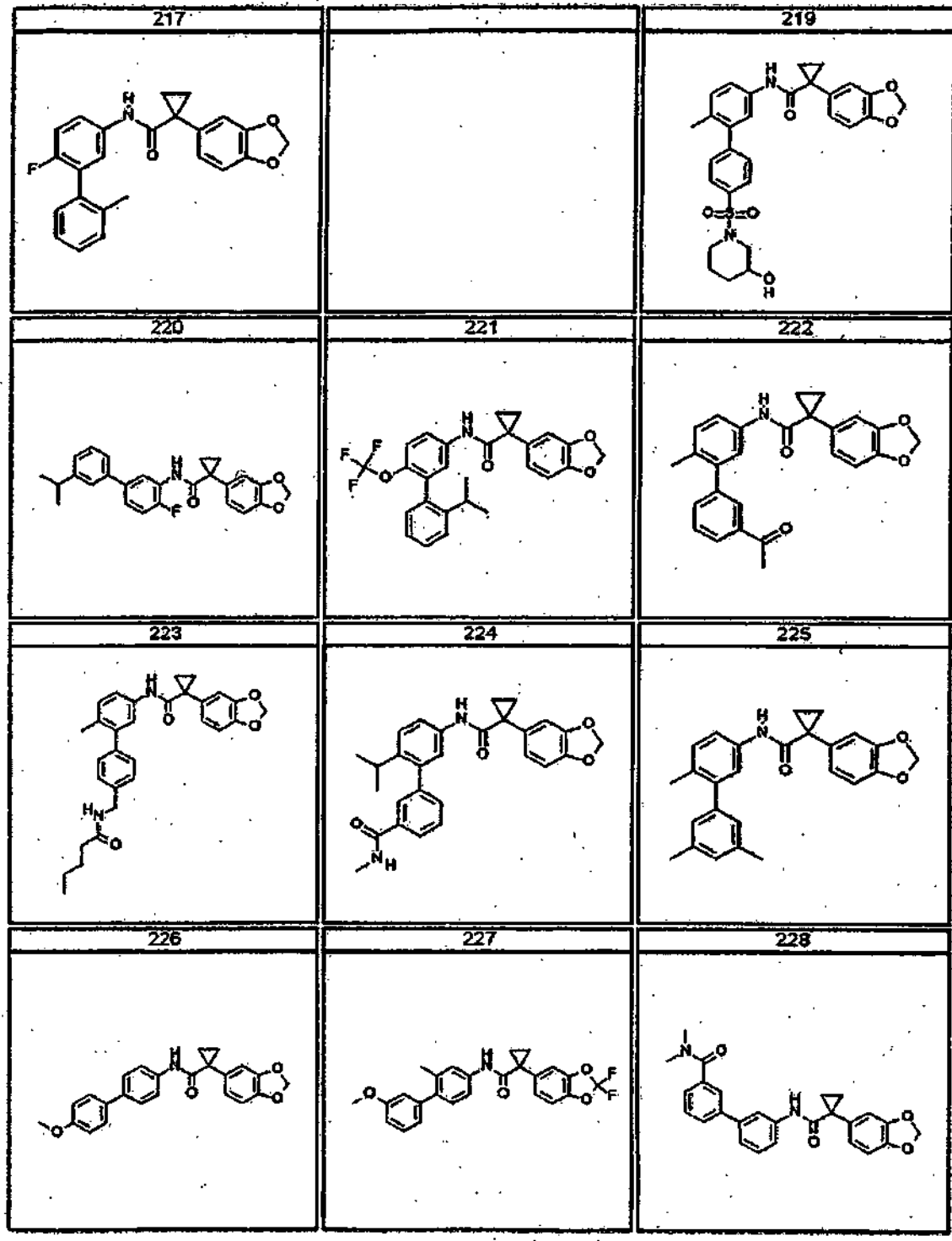


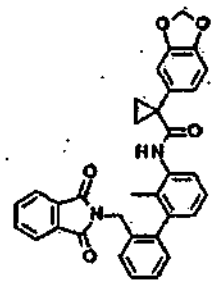
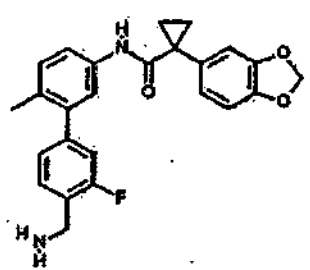
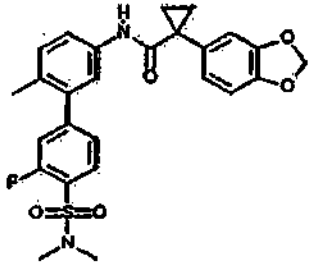
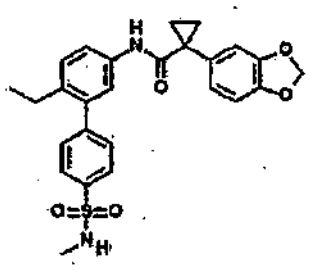
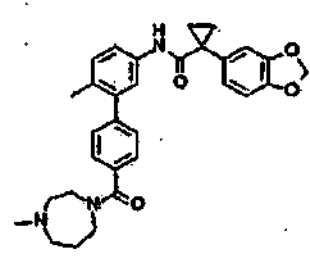
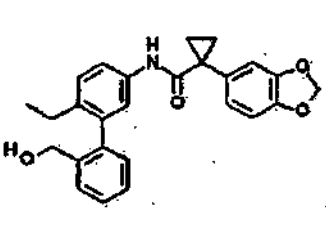
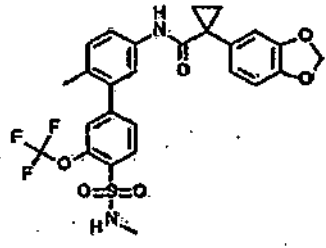


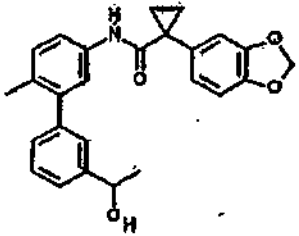
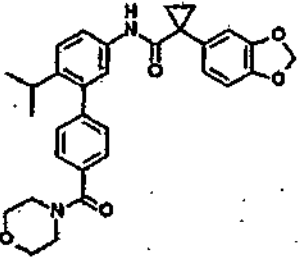
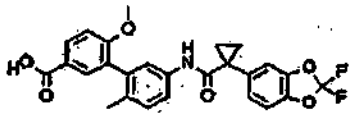
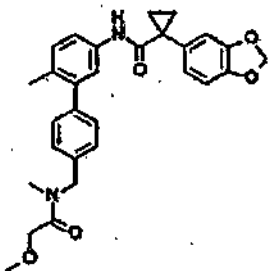
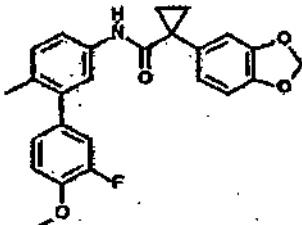
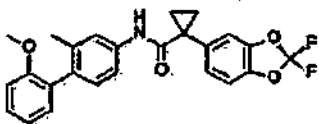
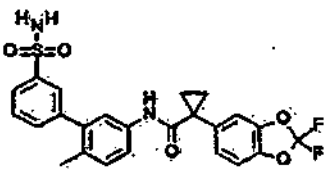
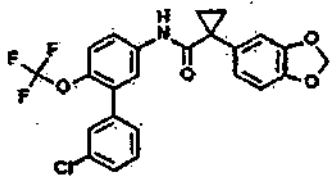


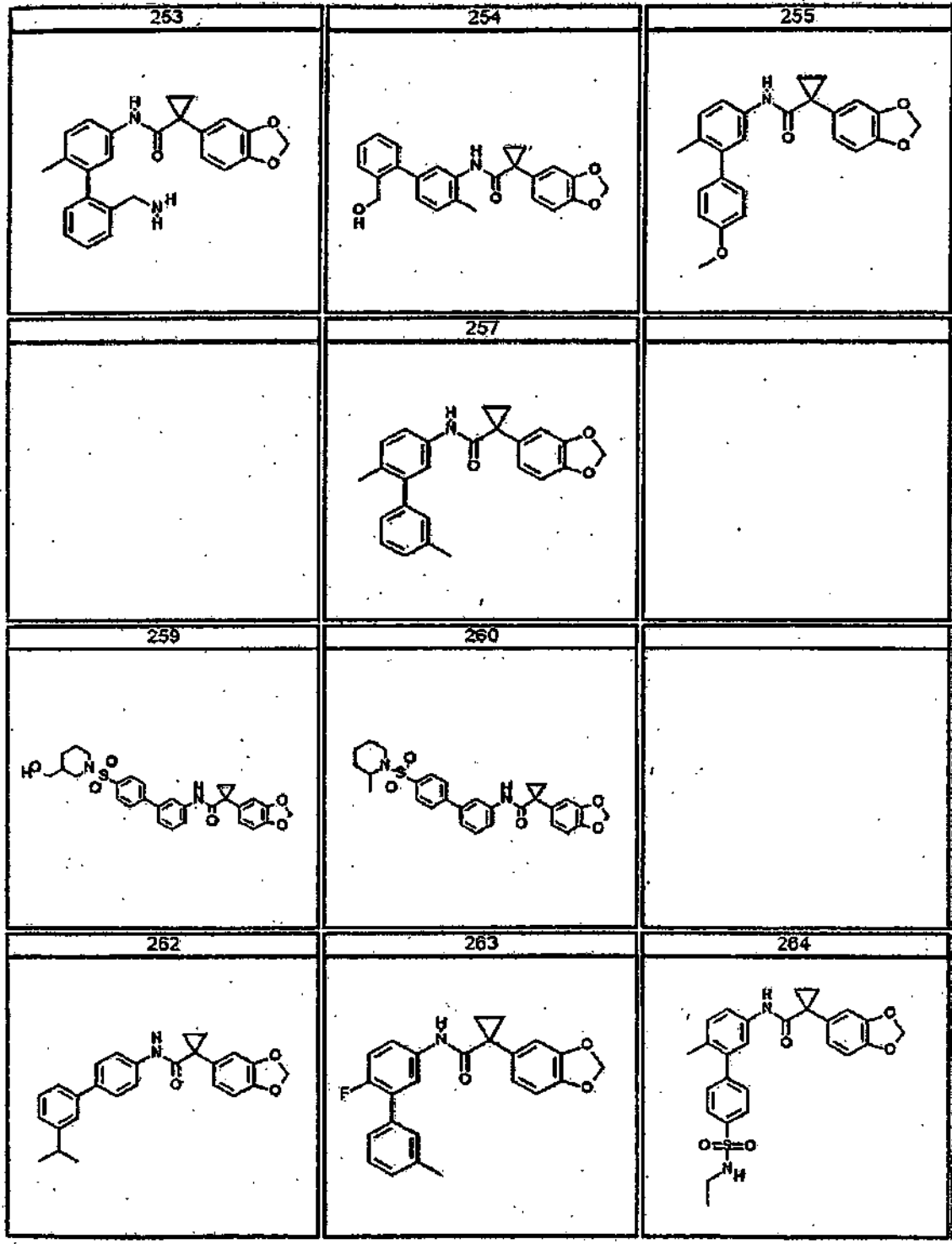


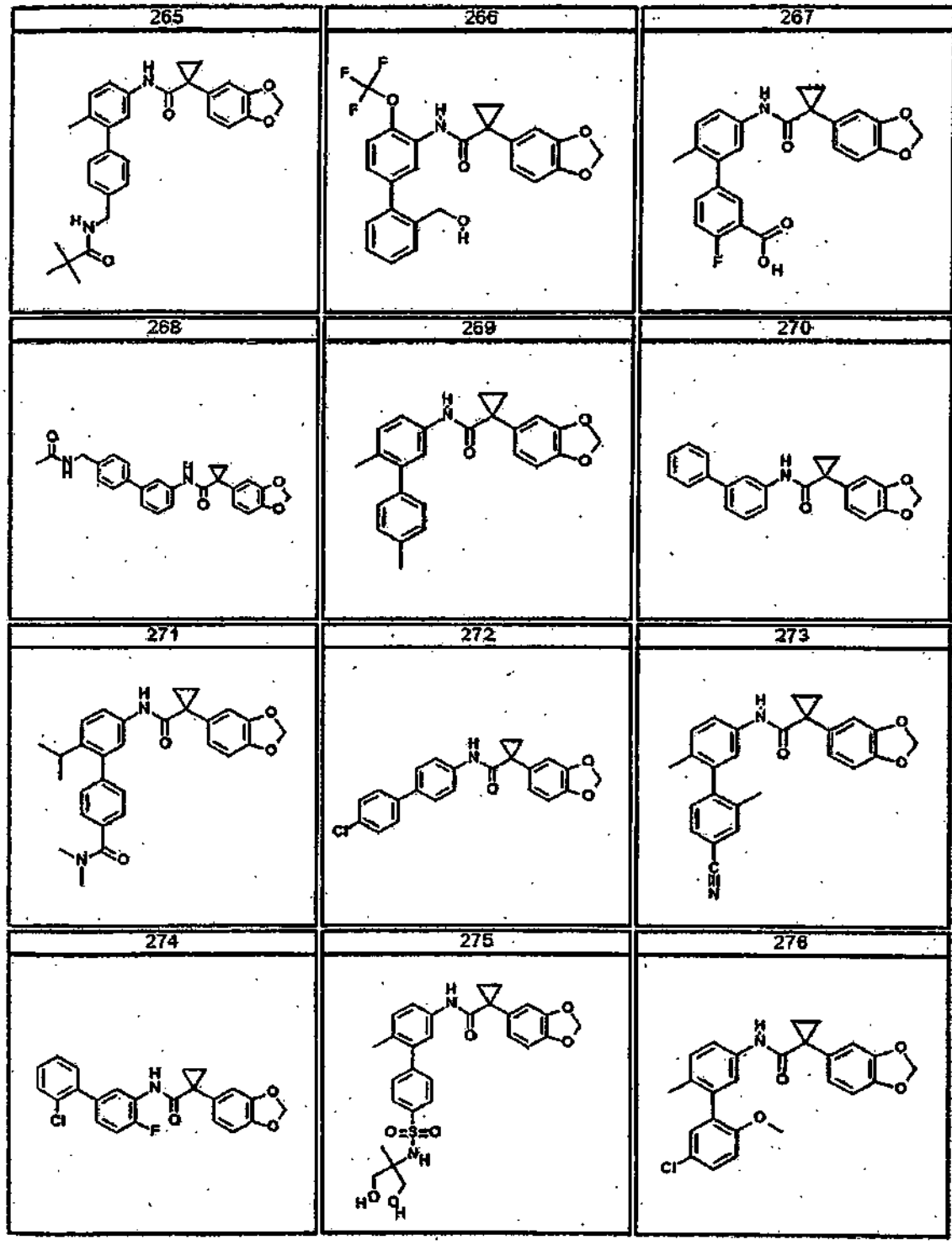


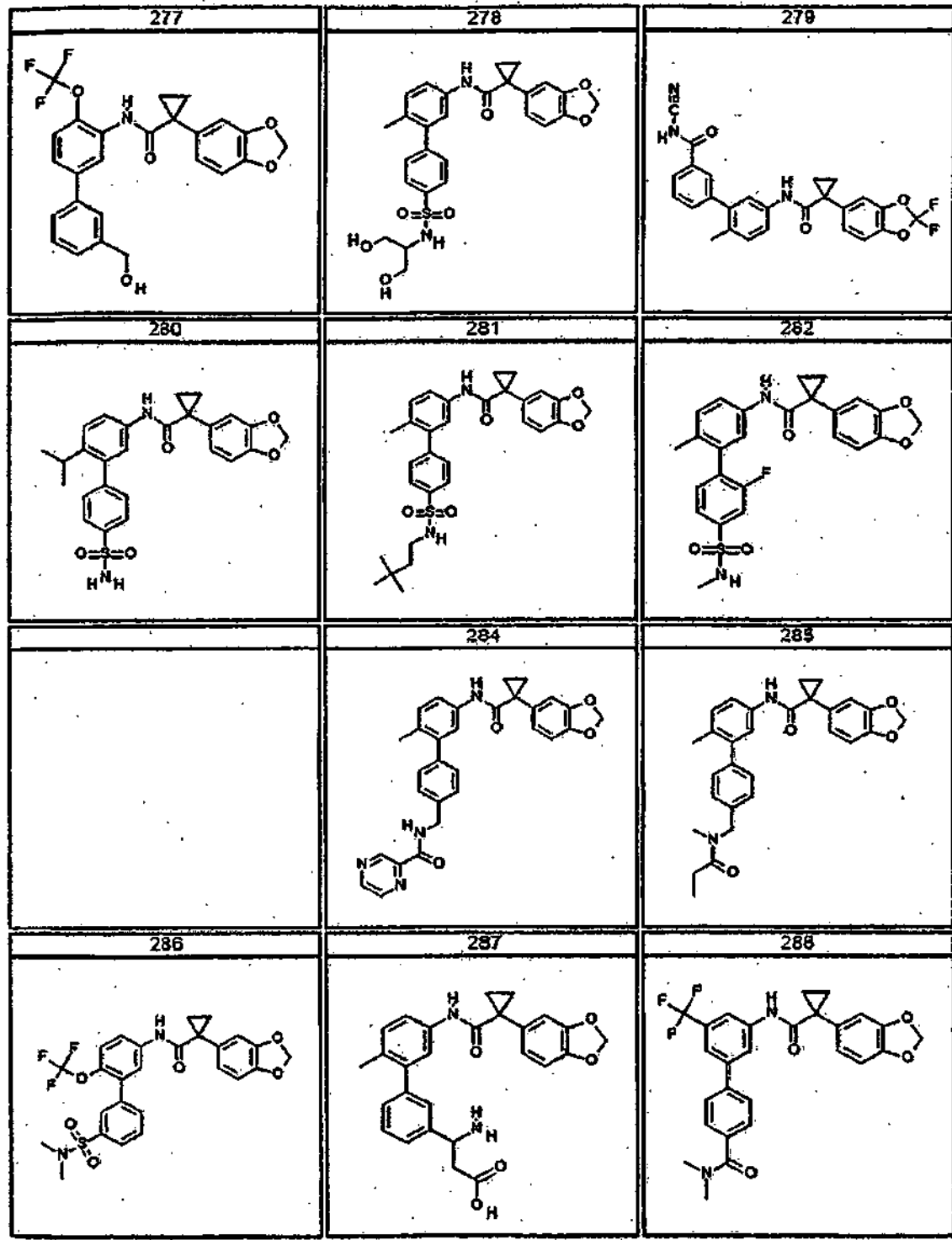


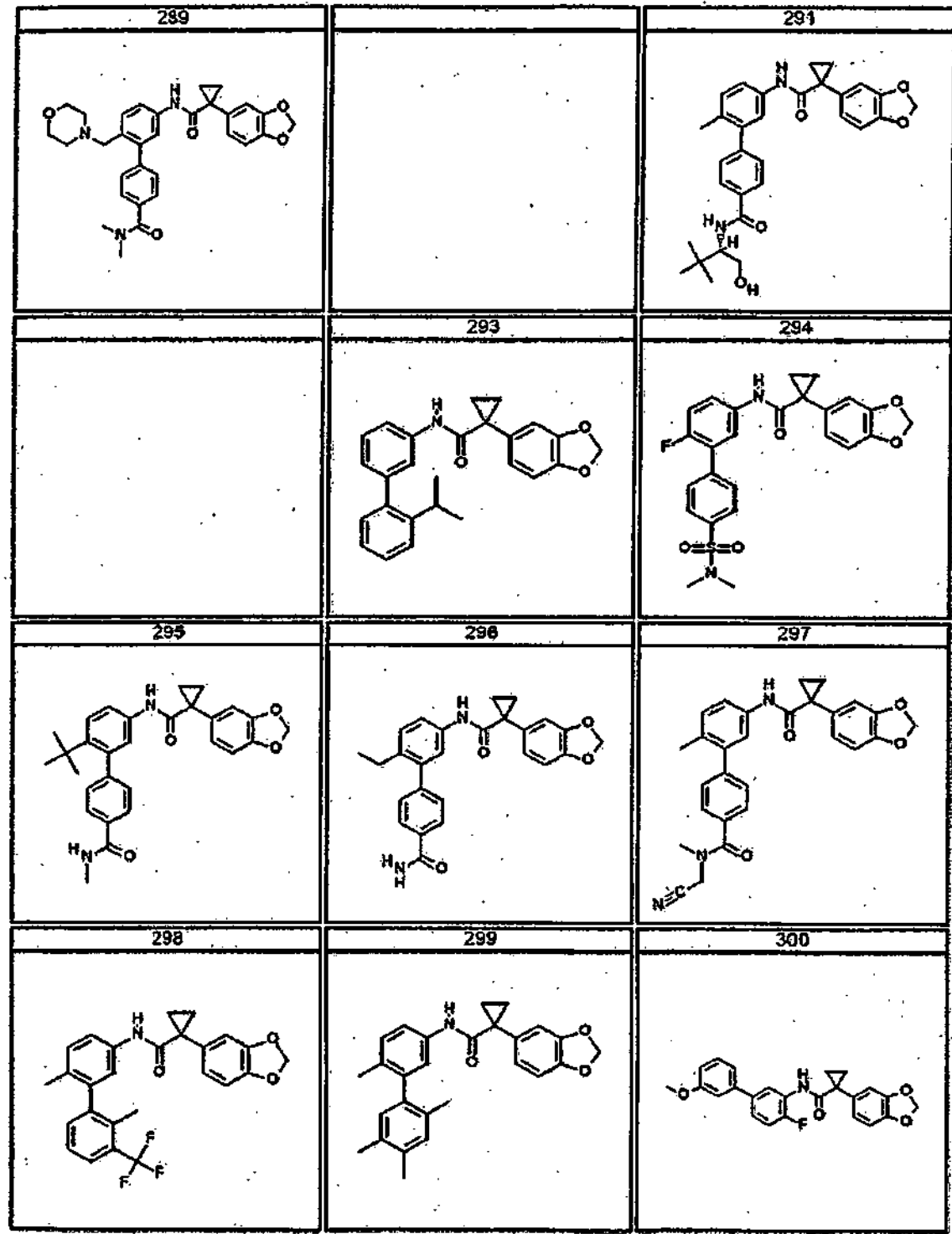
		<p>231</p> 
<p>232</p> 	<p>233</p> 	
<p>235</p> 		<p>237</p> 
<p>238</p> 		<p>240</p> 

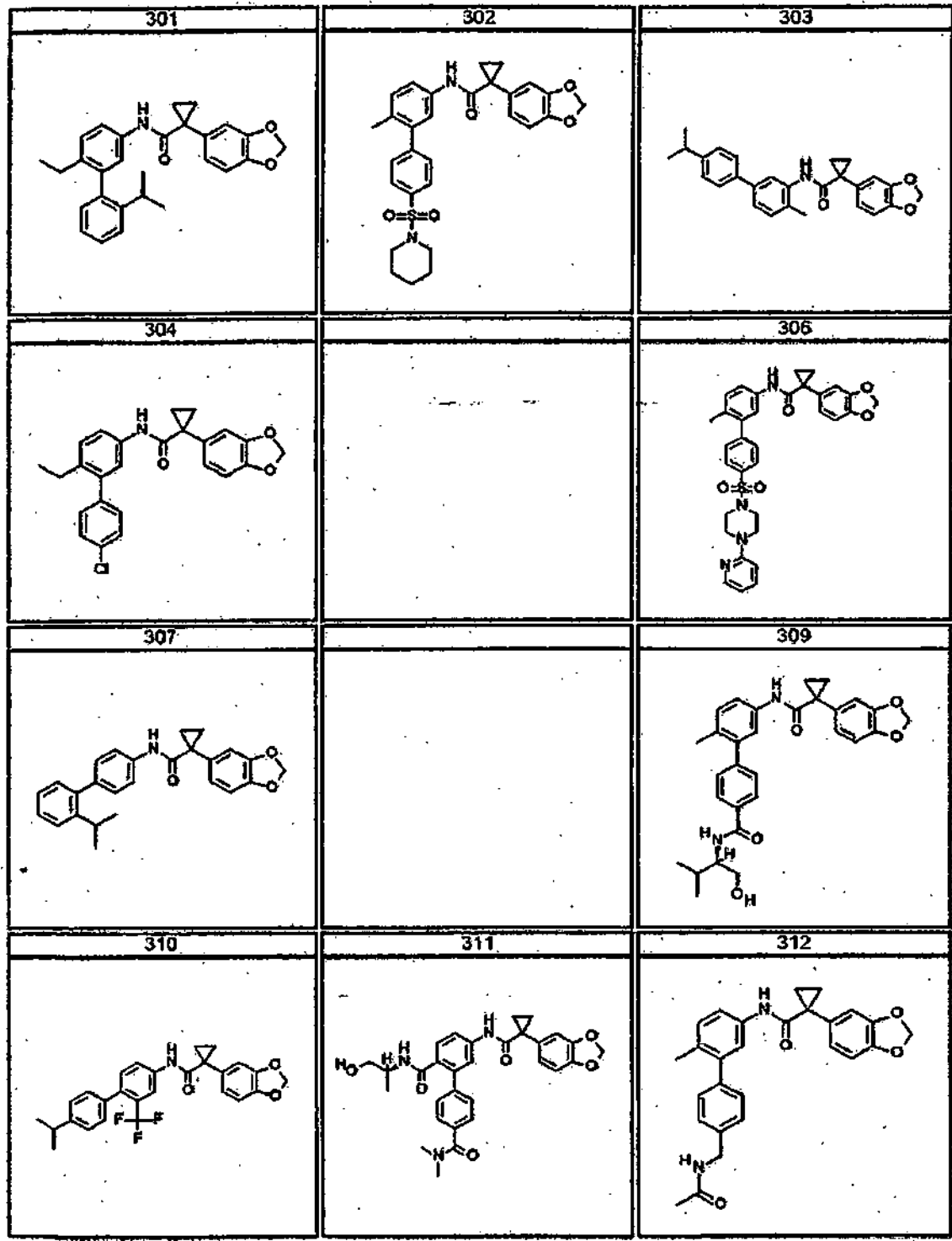
<p style="text-align: center;">241</p> 	<p style="text-align: center;">242</p> 	
		<p style="text-align: center;">246</p> 
	<p style="text-align: center;">248</p> 	<p style="text-align: center;">249</p> 
<p style="text-align: center;">250</p> 	<p style="text-align: center;">251</p> 	<p style="text-align: center;">252</p> 

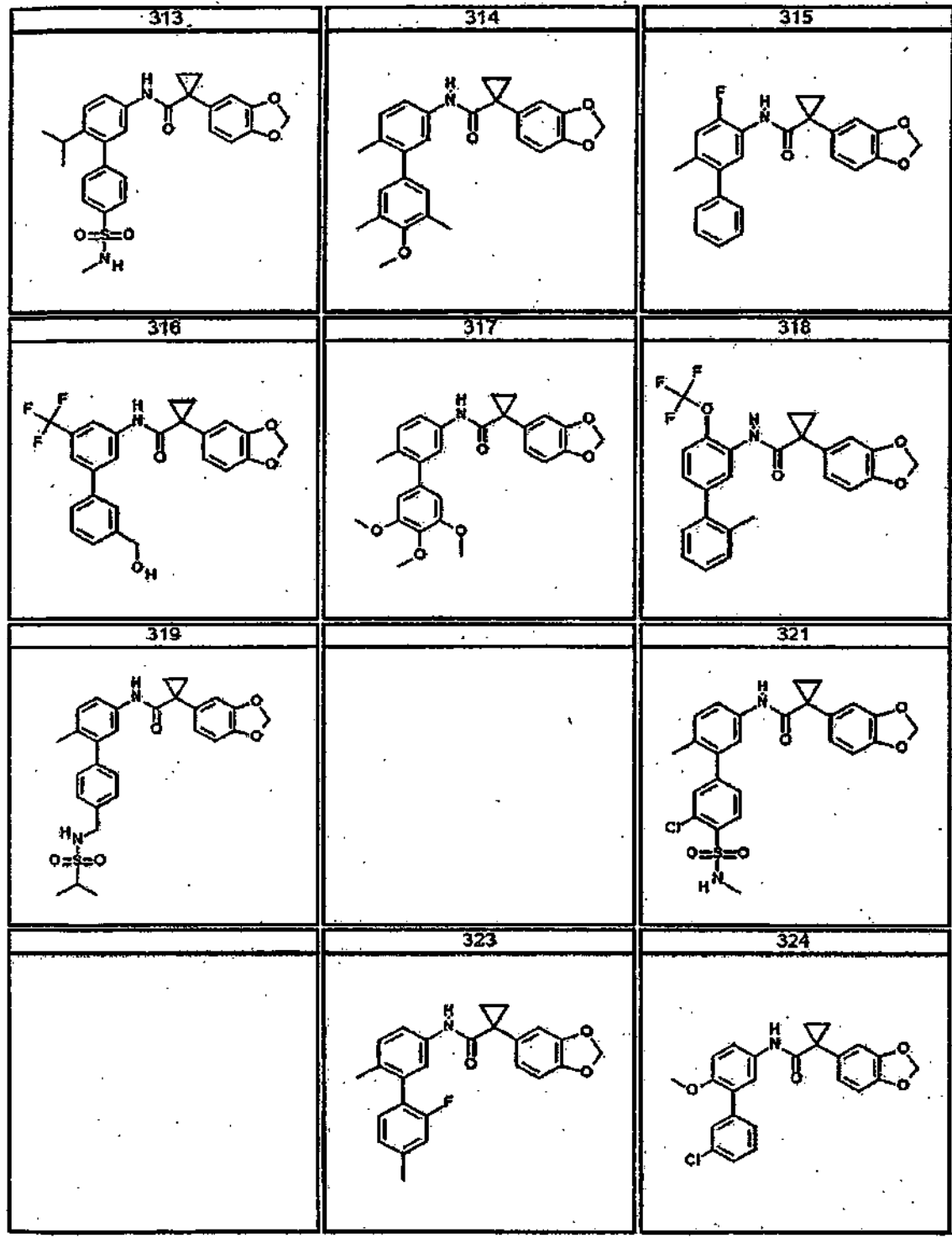


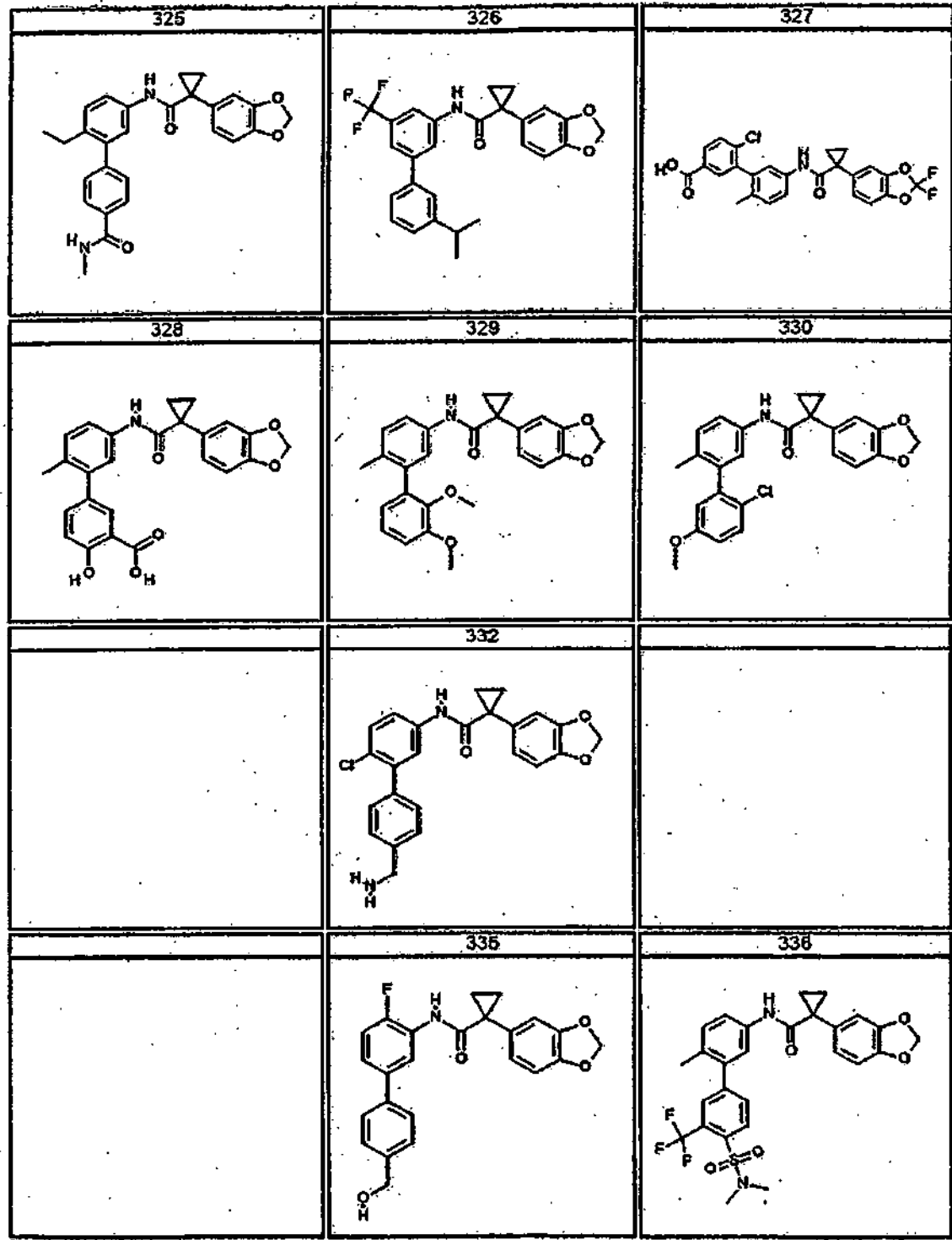


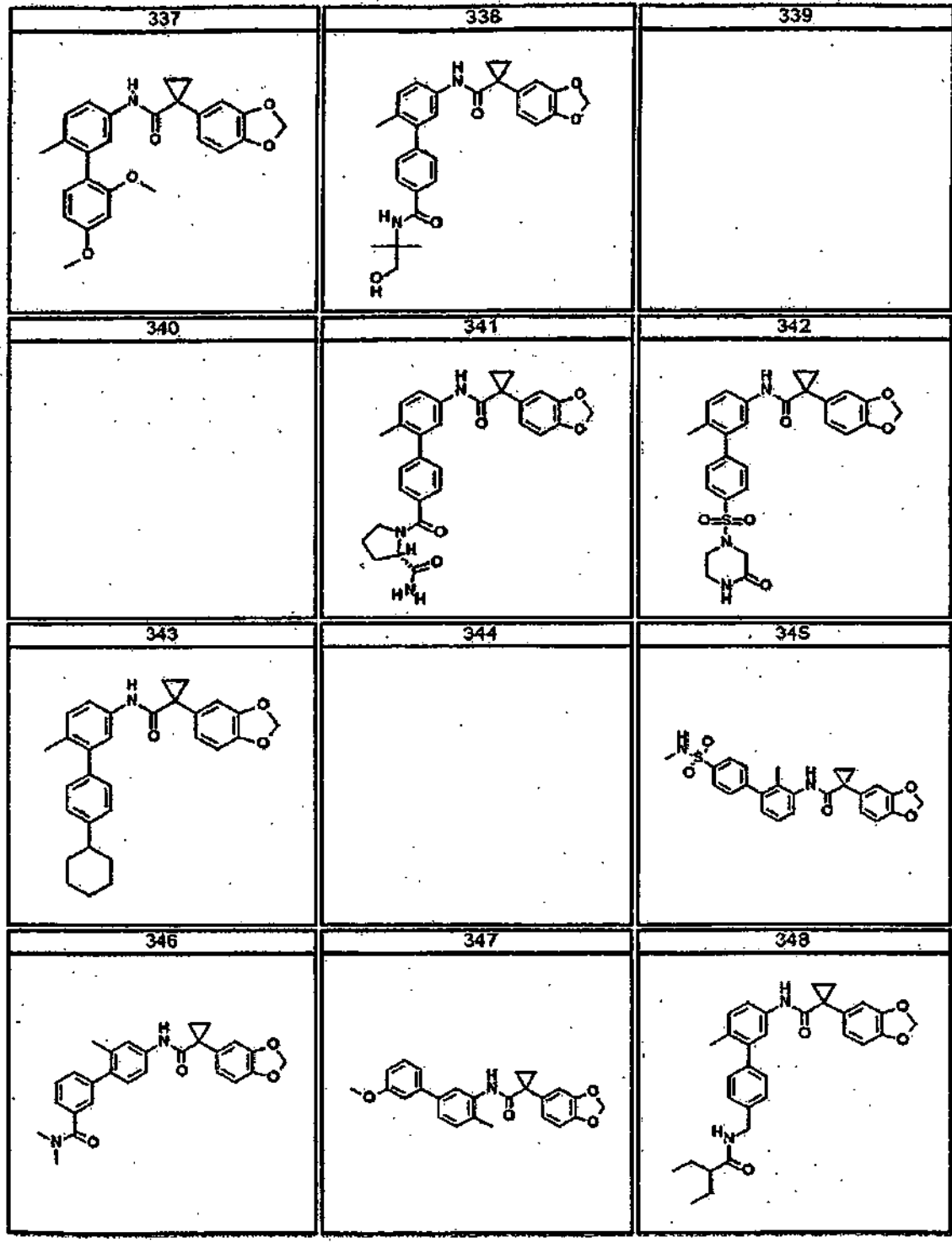


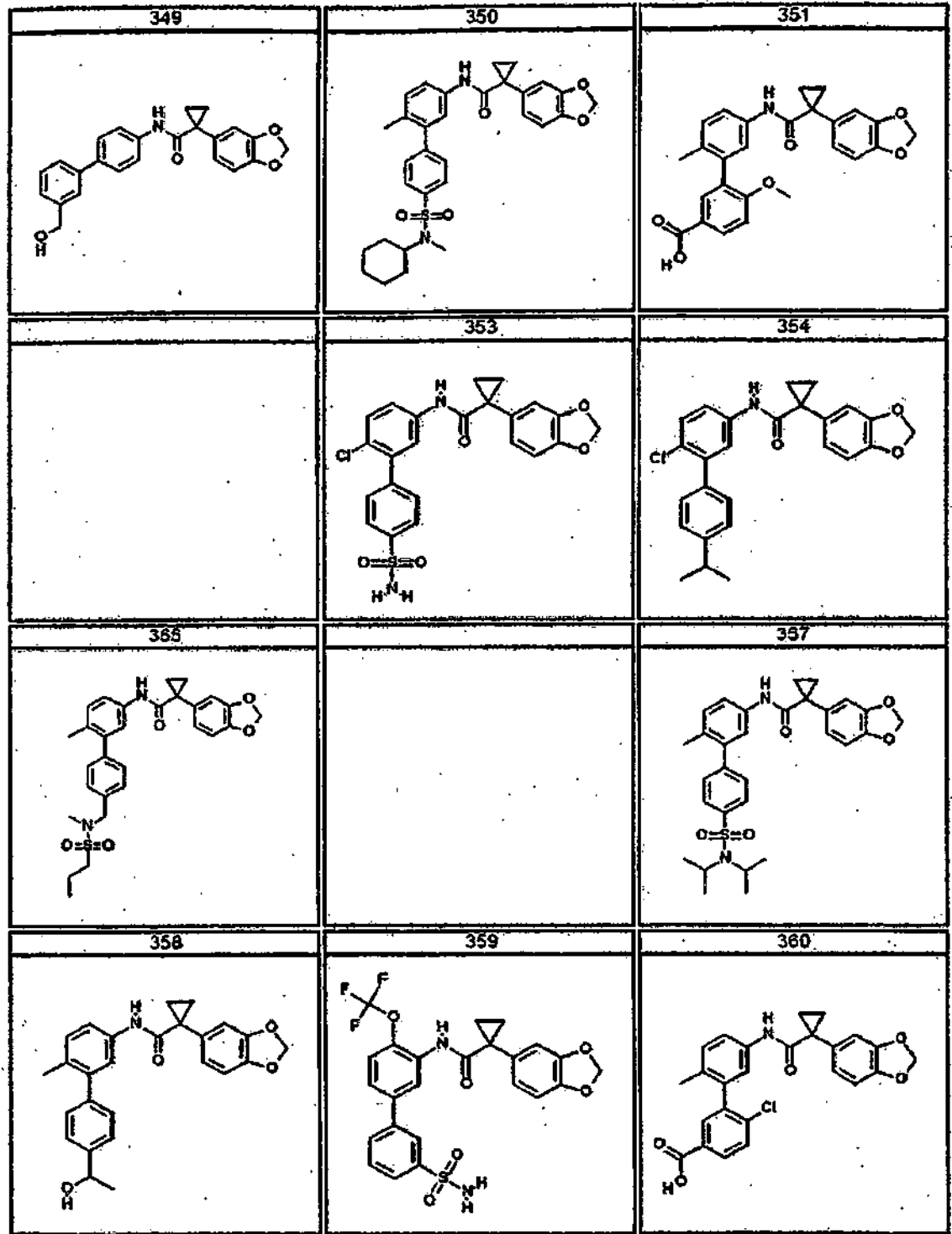


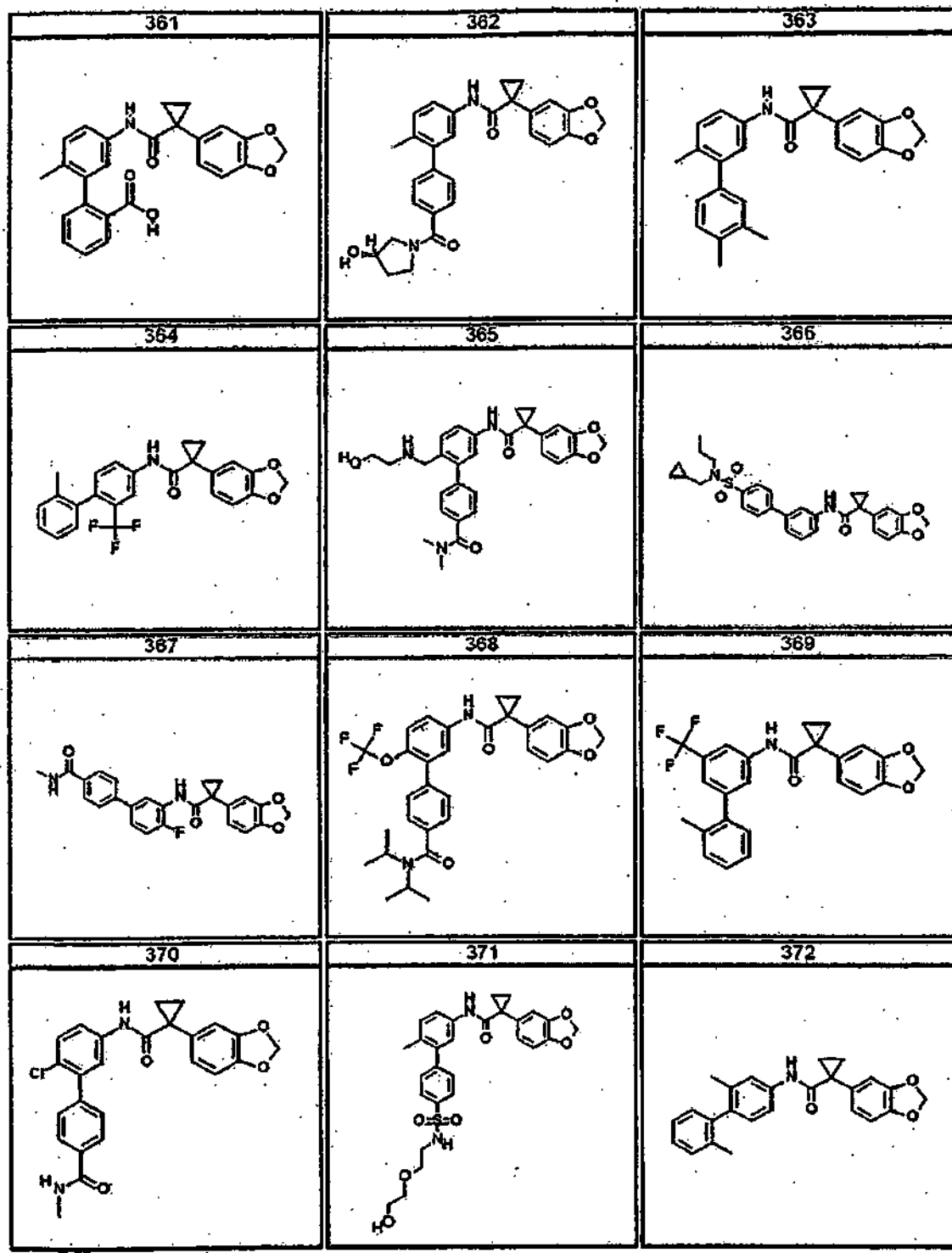


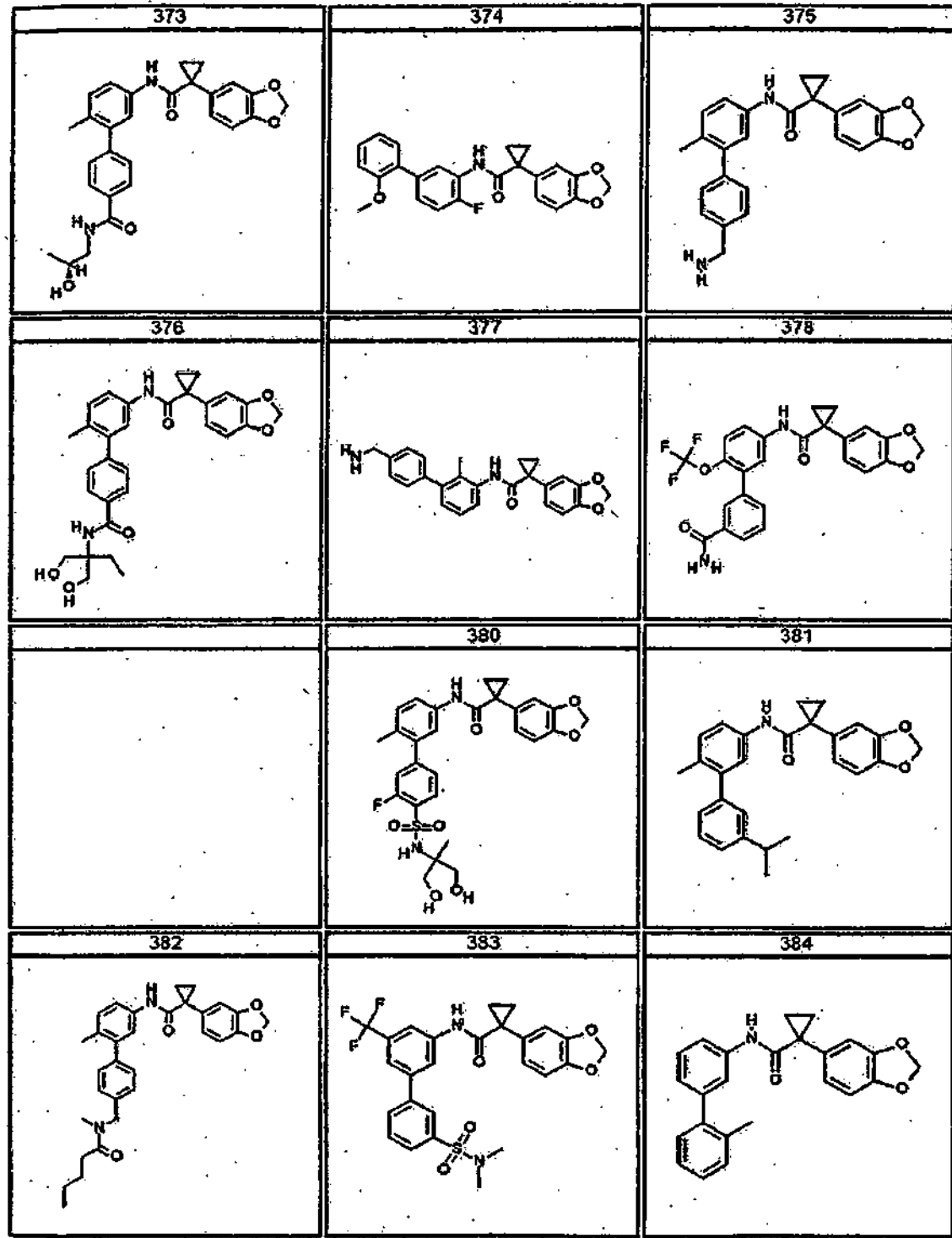


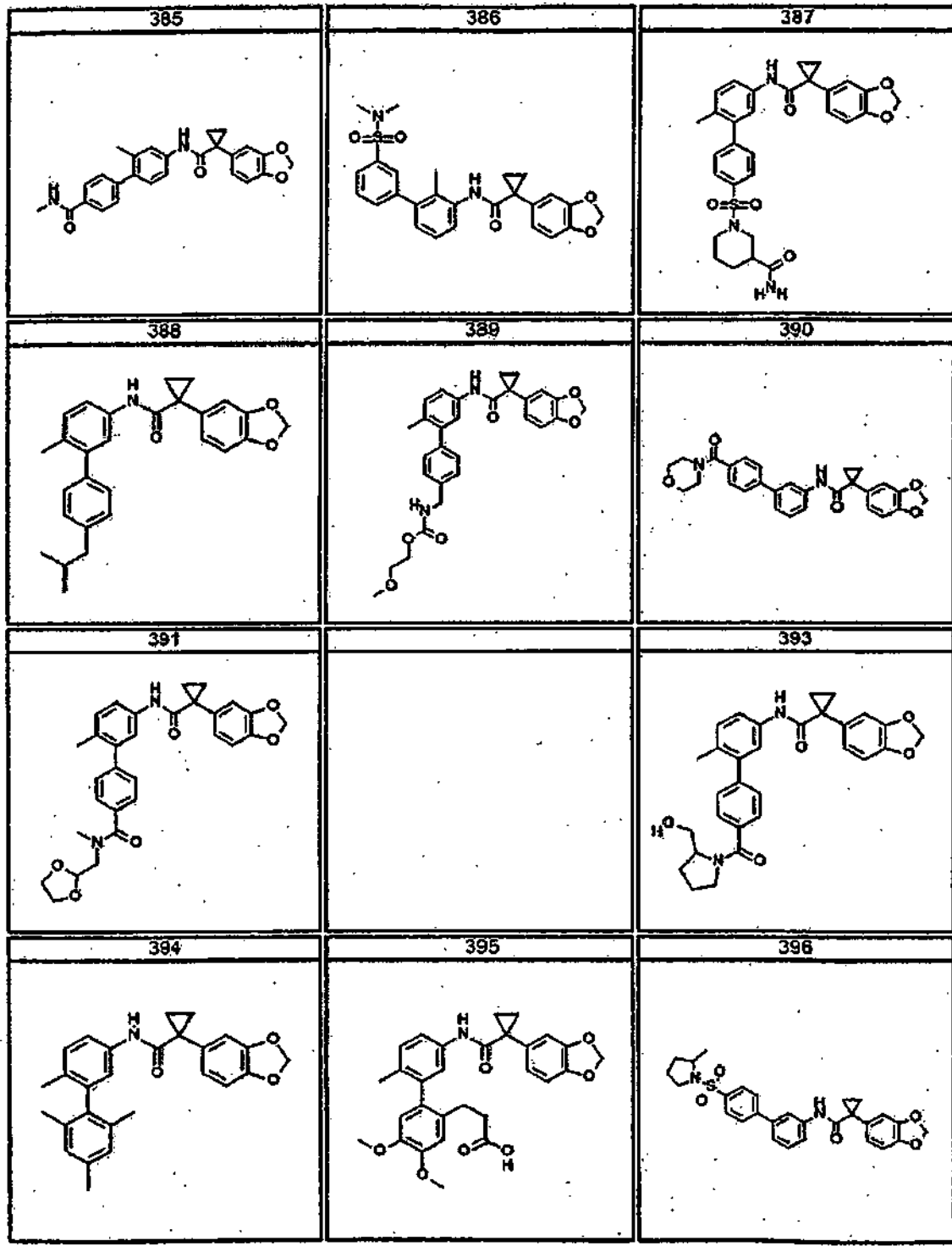


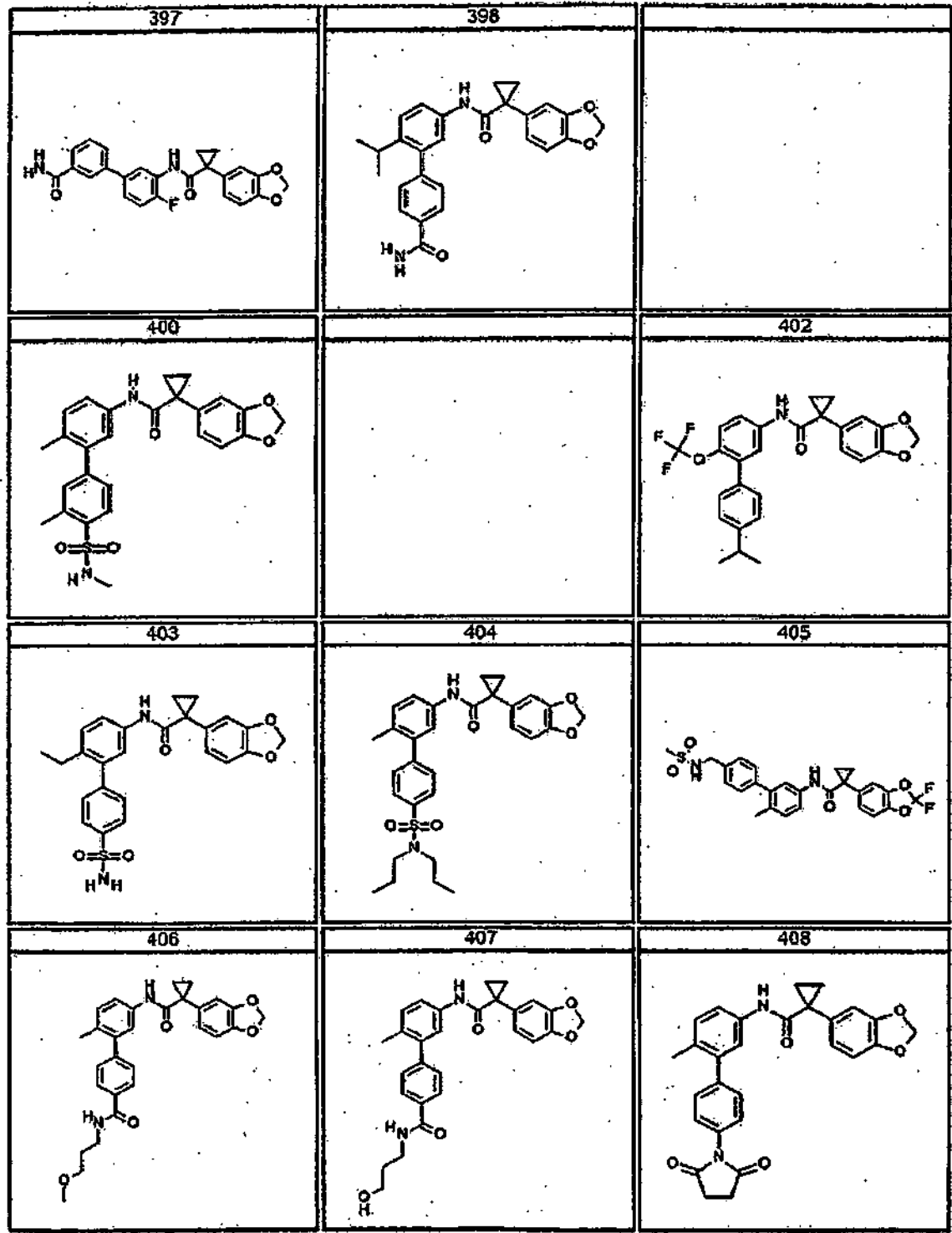


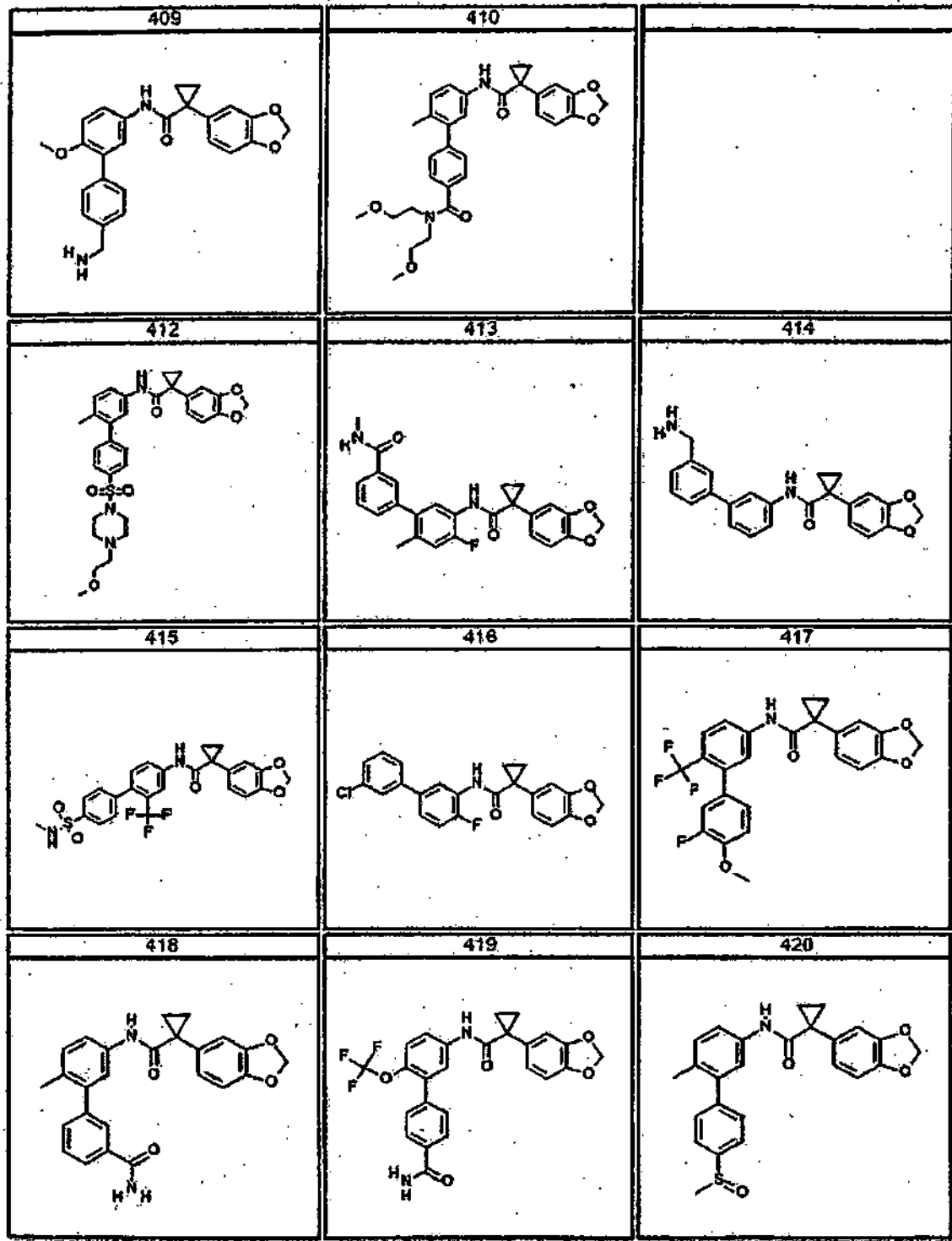


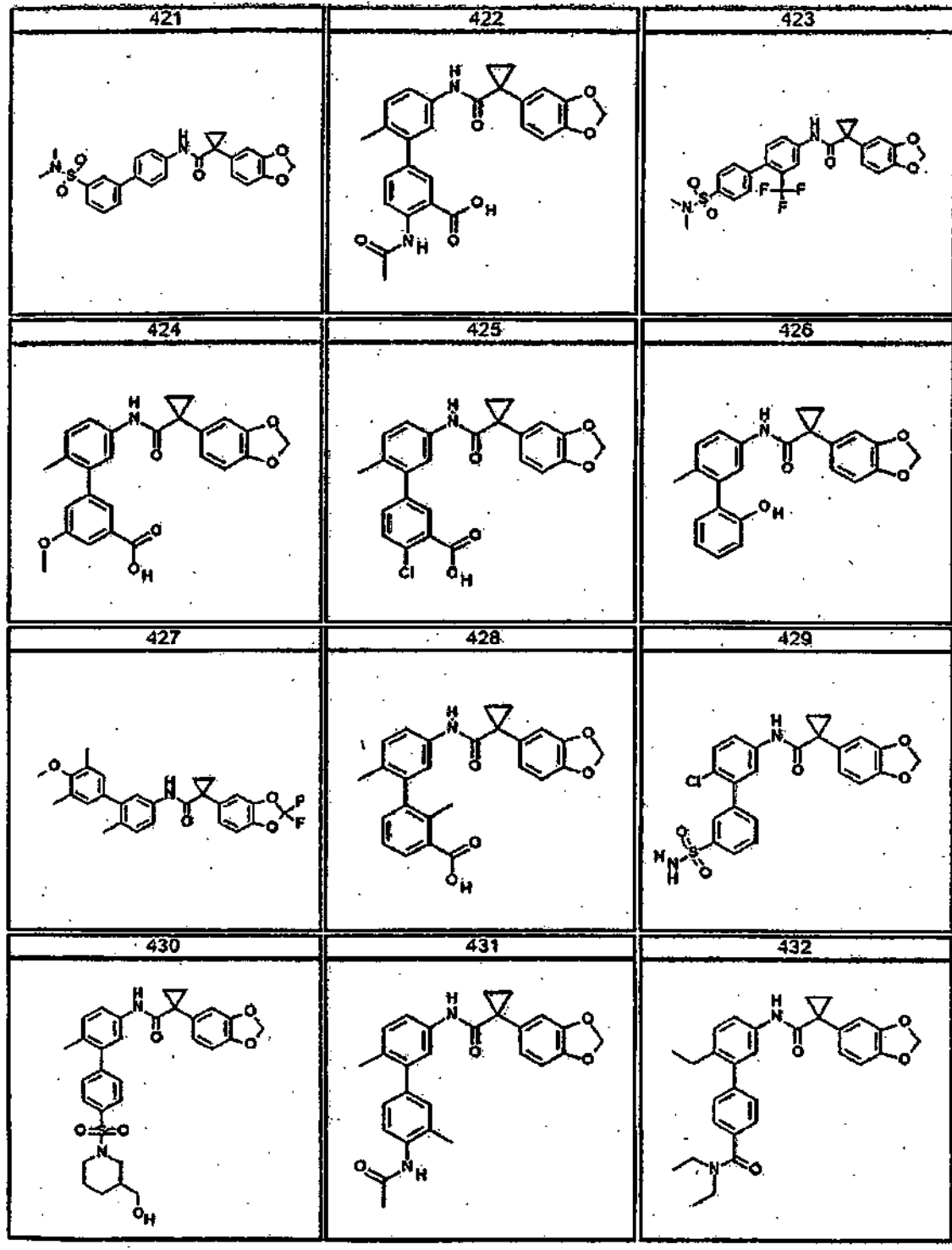


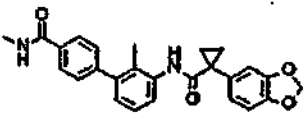
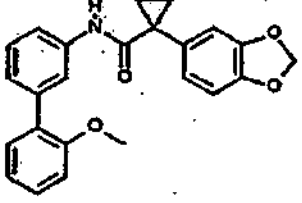
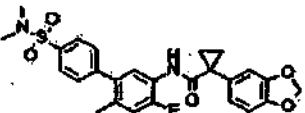
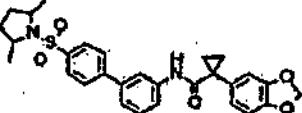
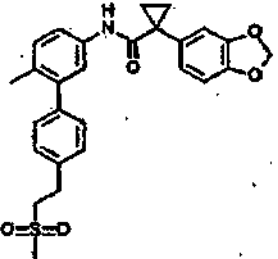
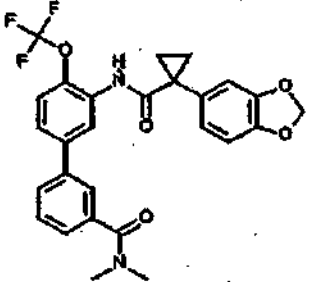
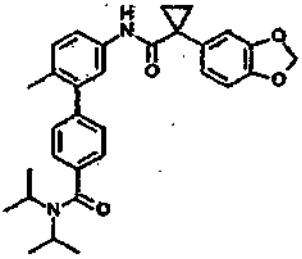
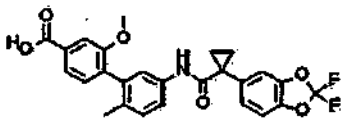
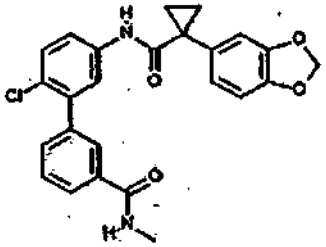


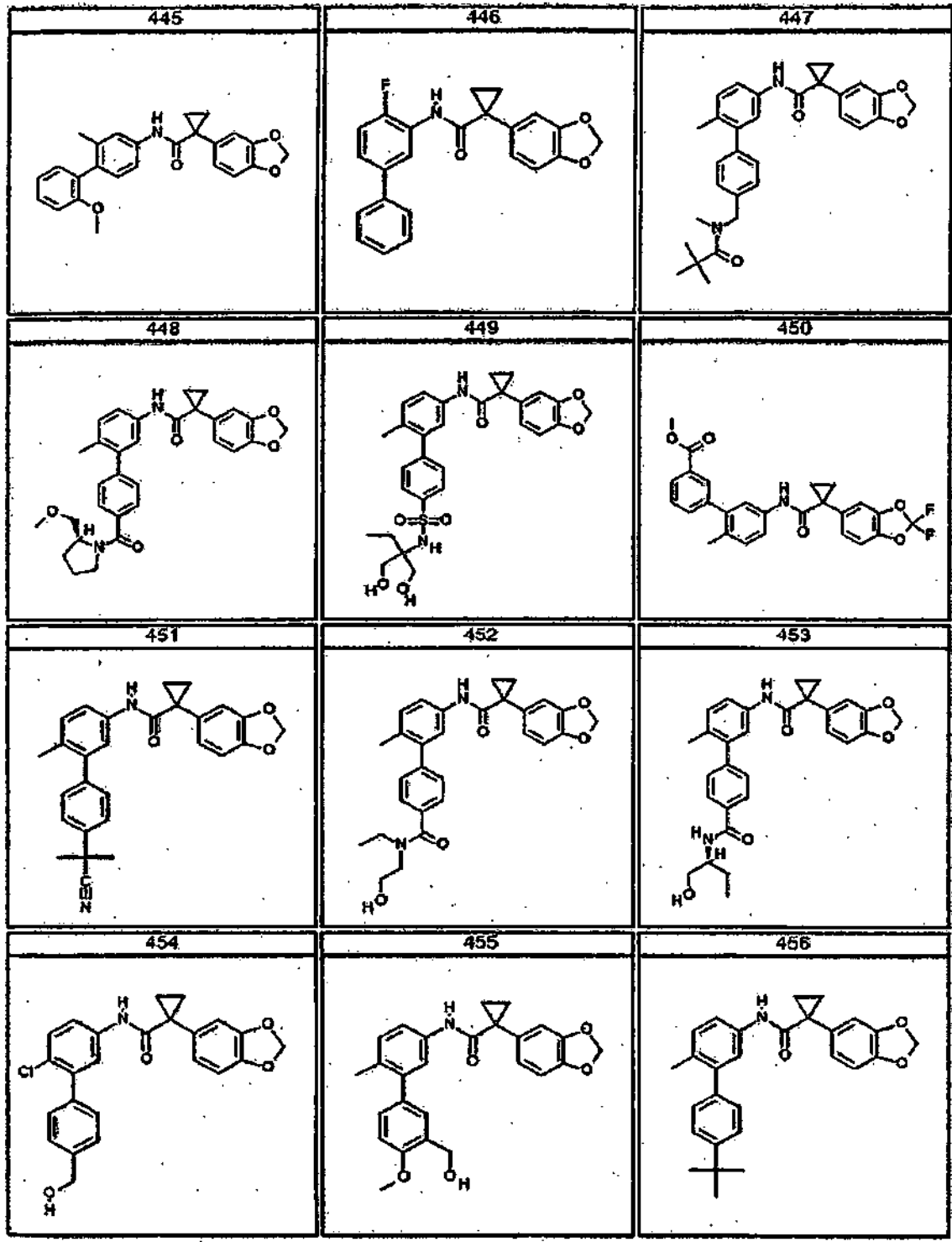


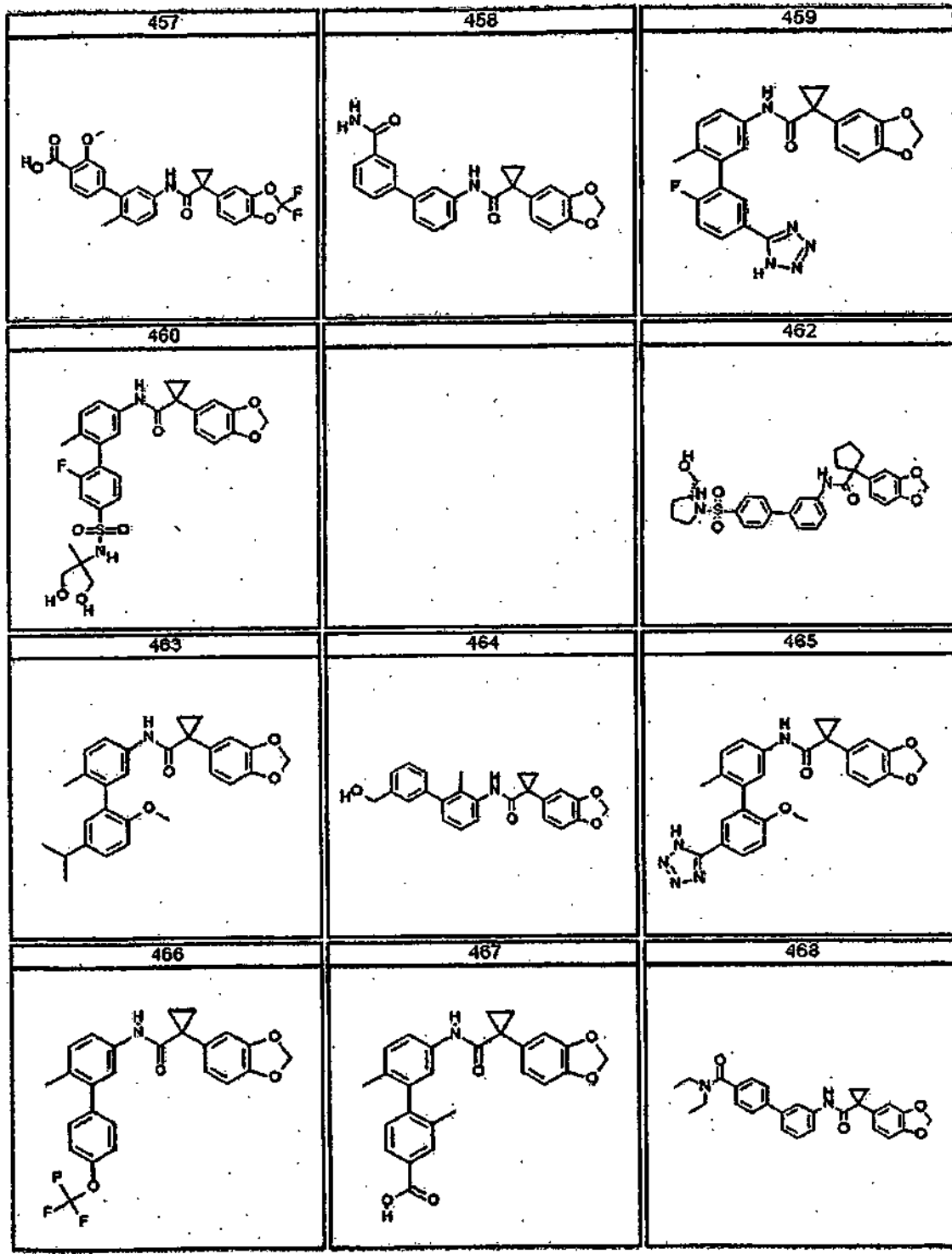


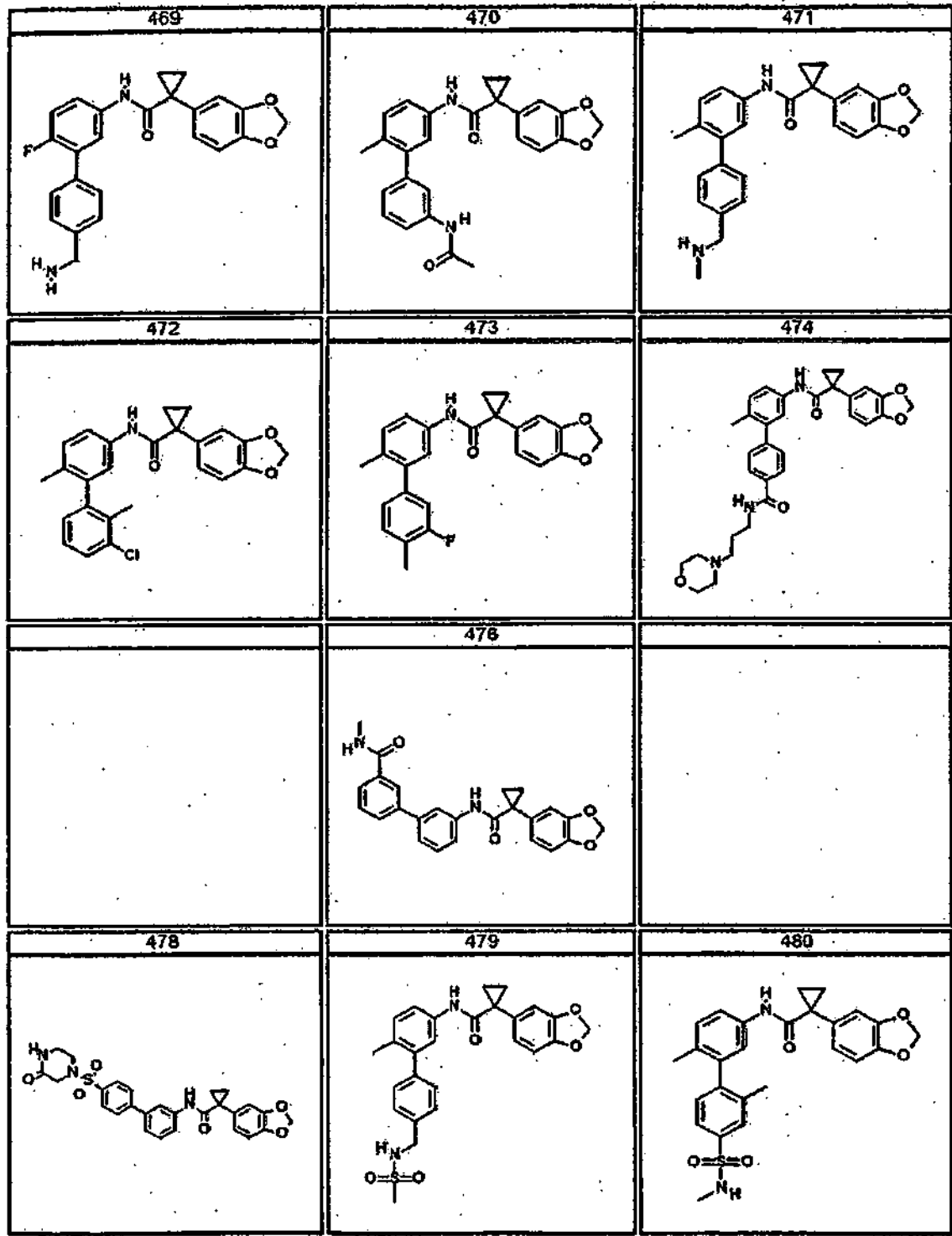


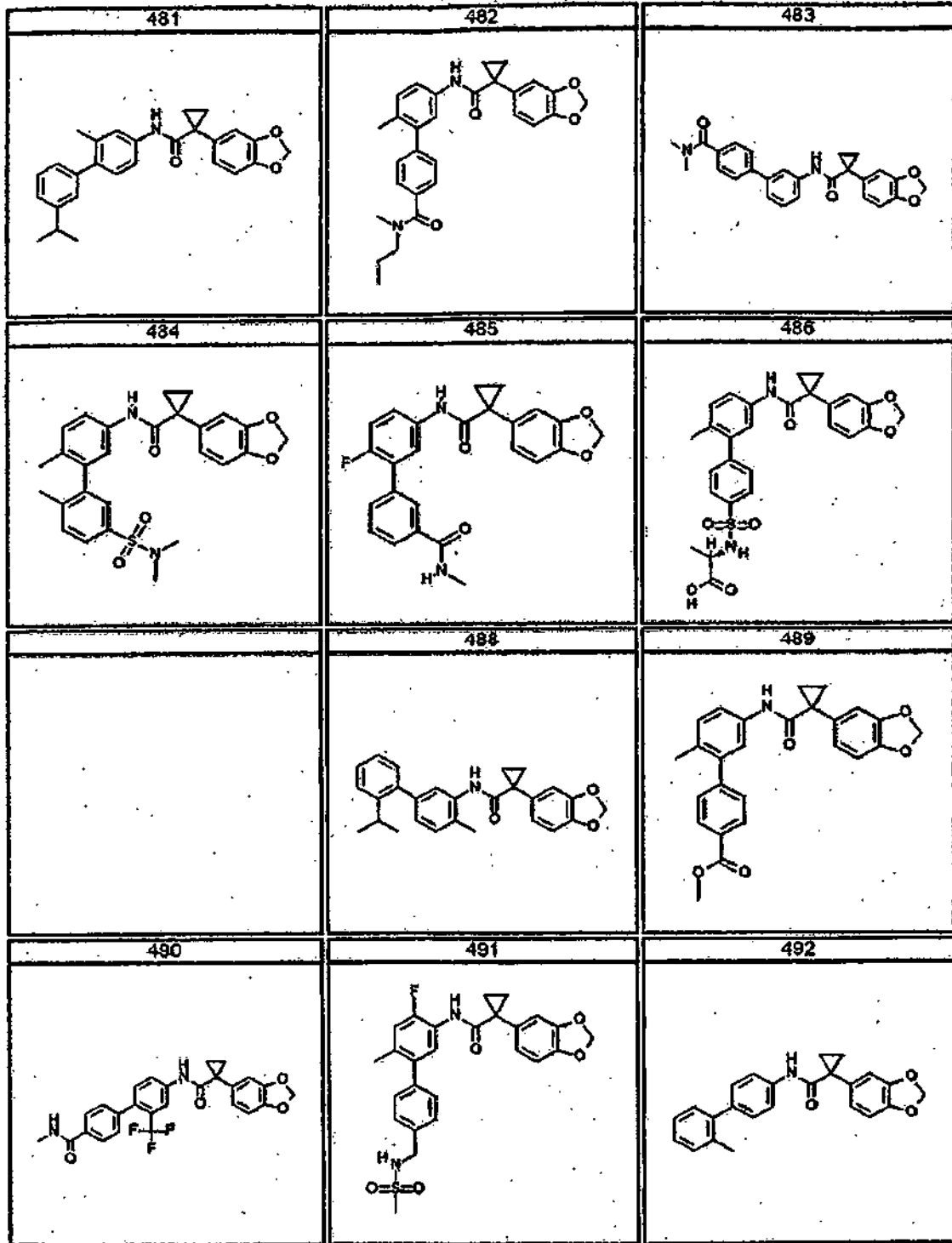


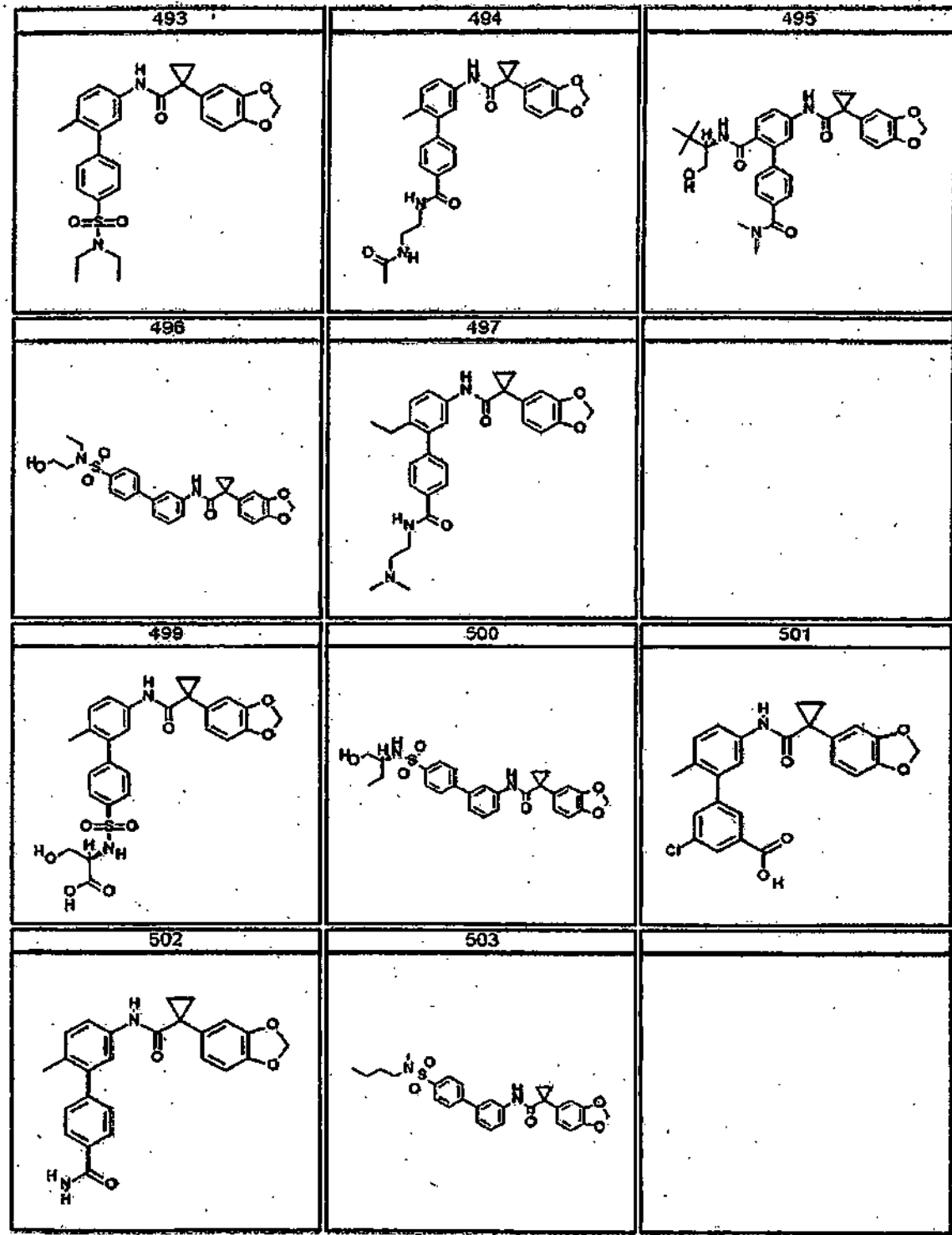
	434	435
		
	437	438
		
439	440	441
		
	443	444
		

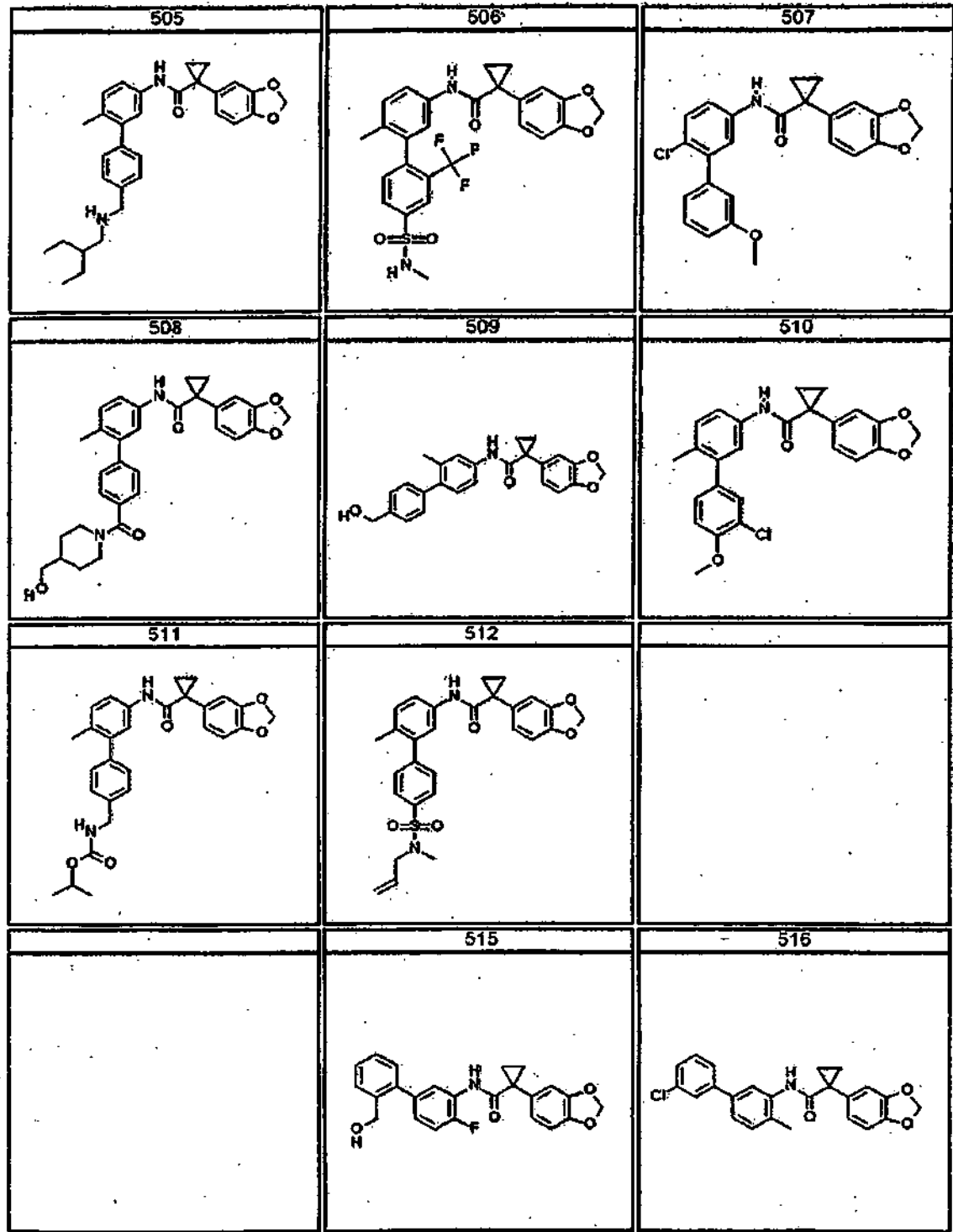


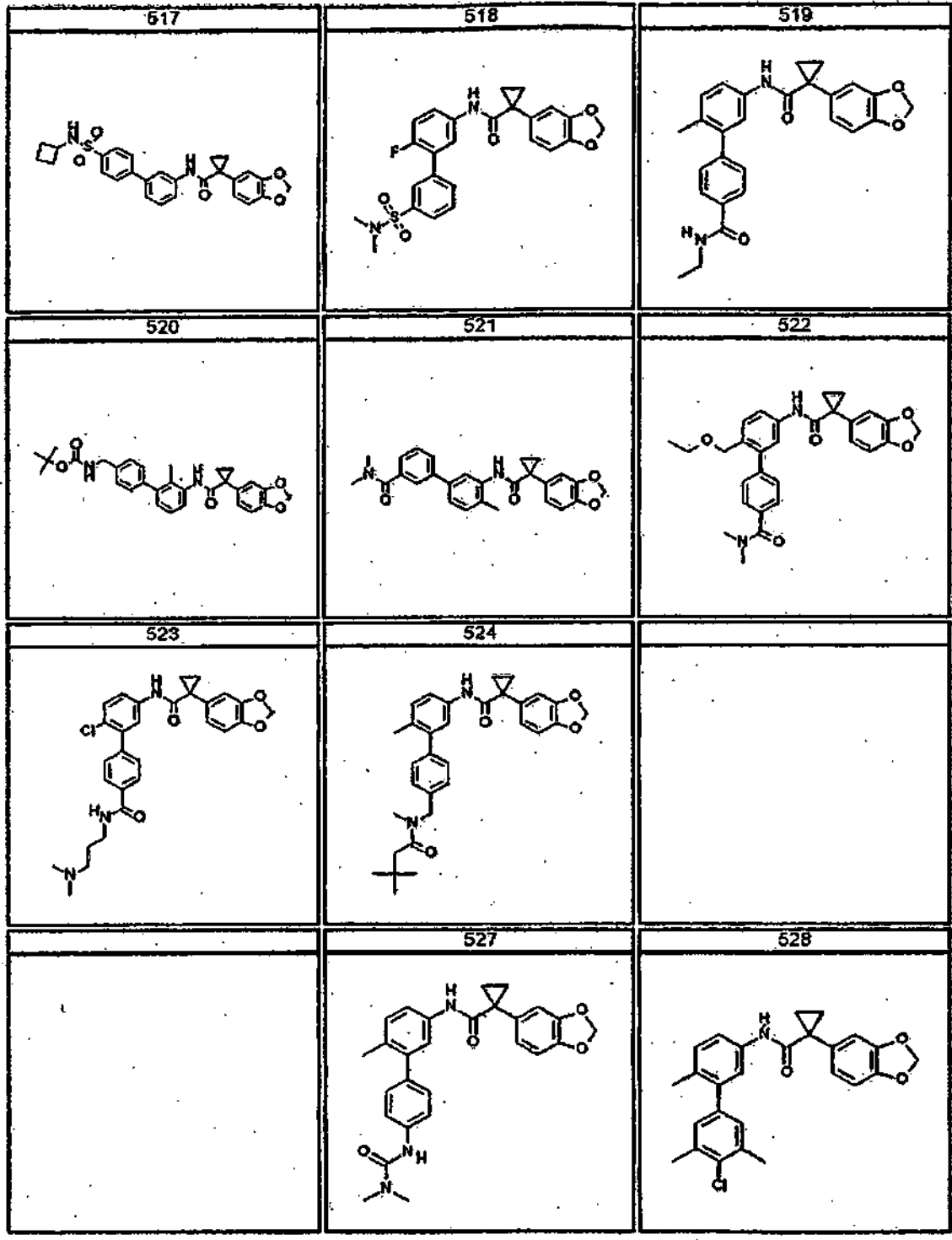


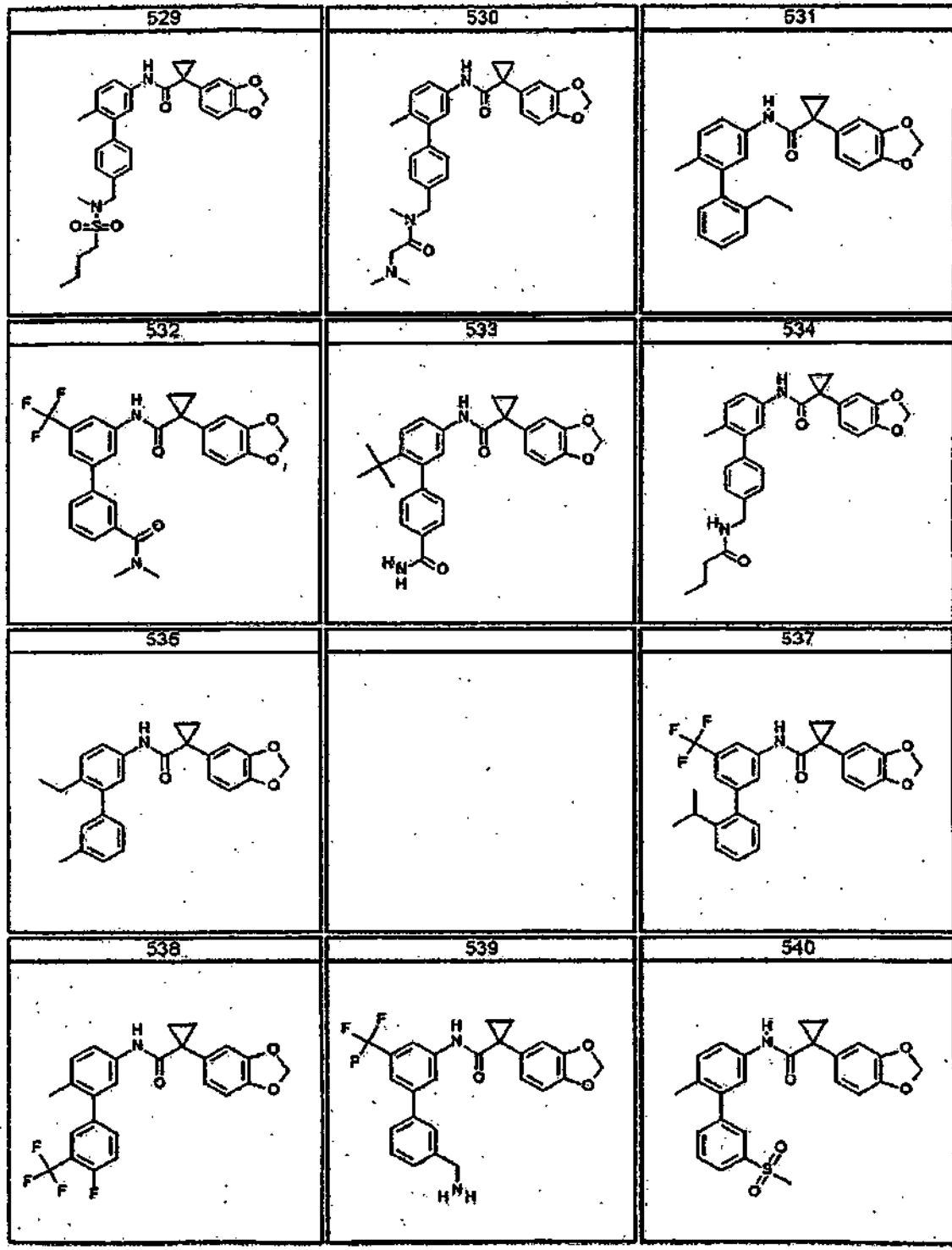


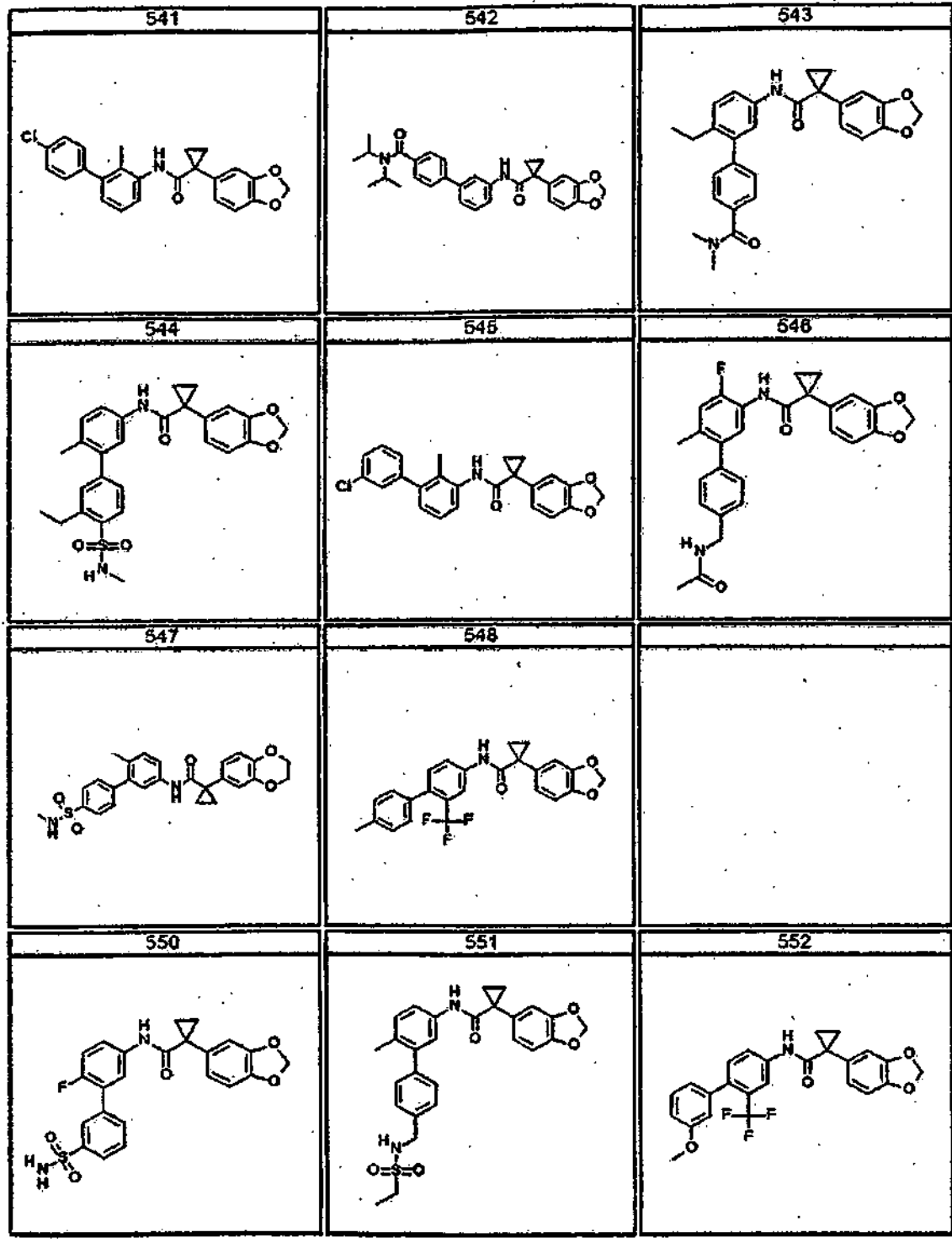


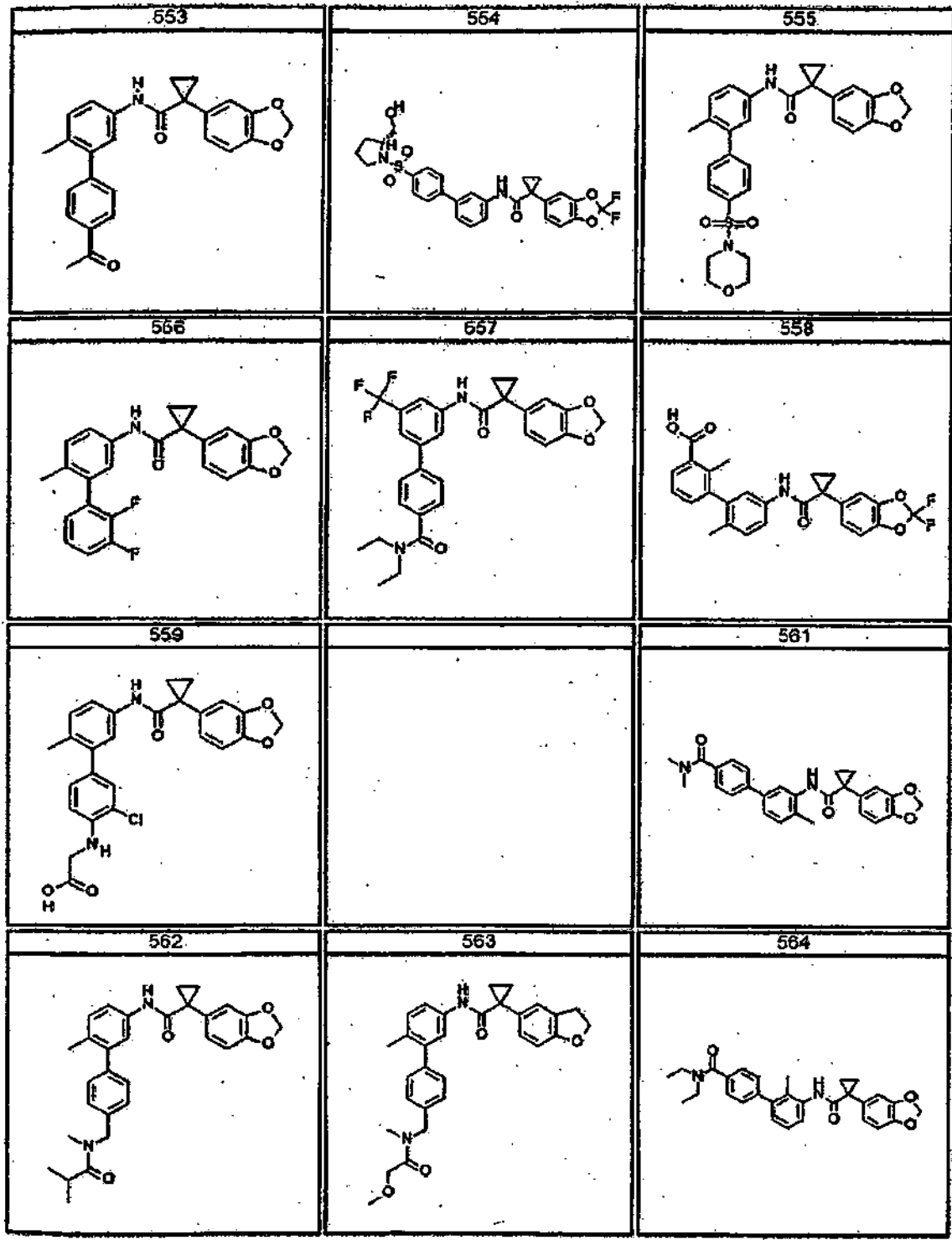




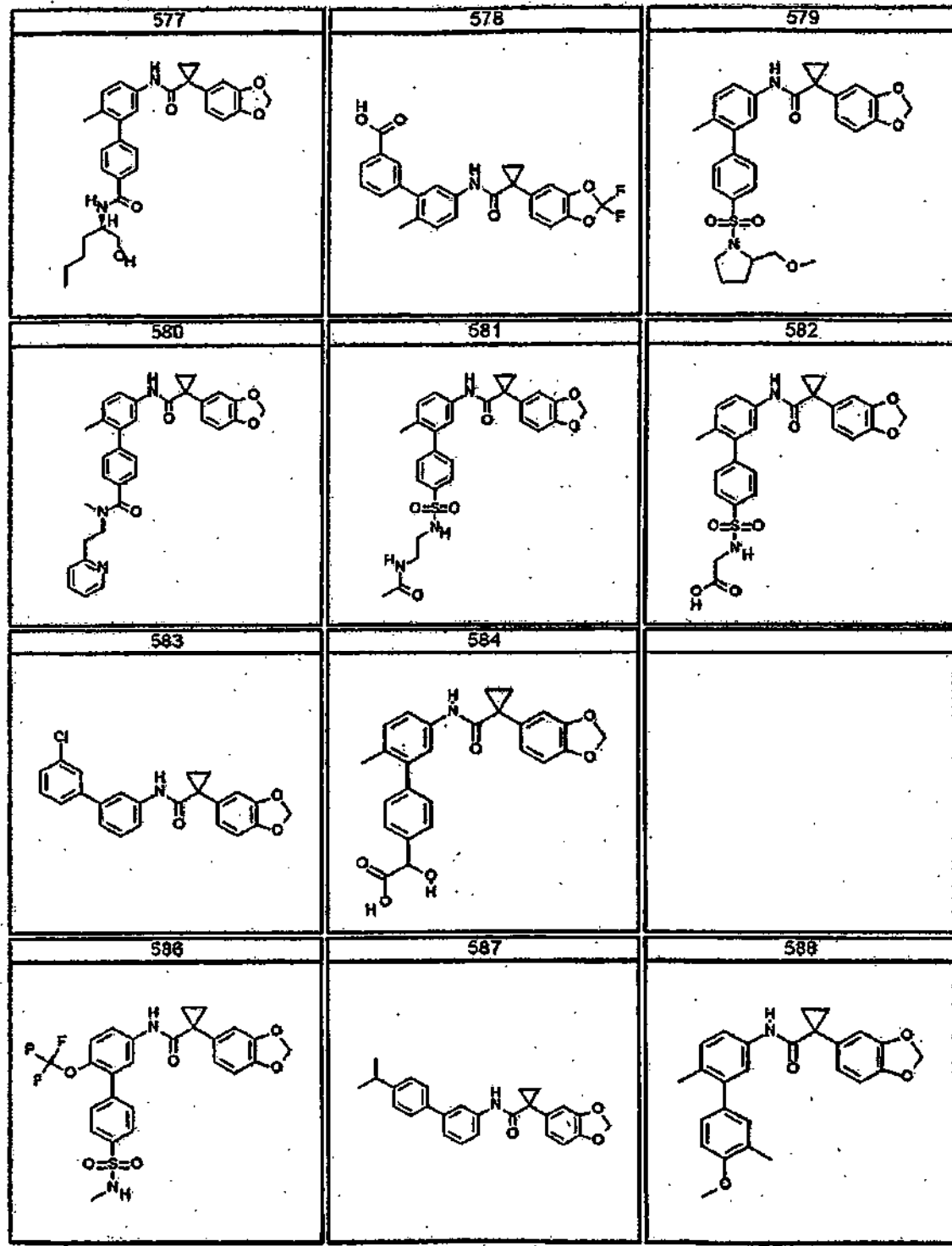


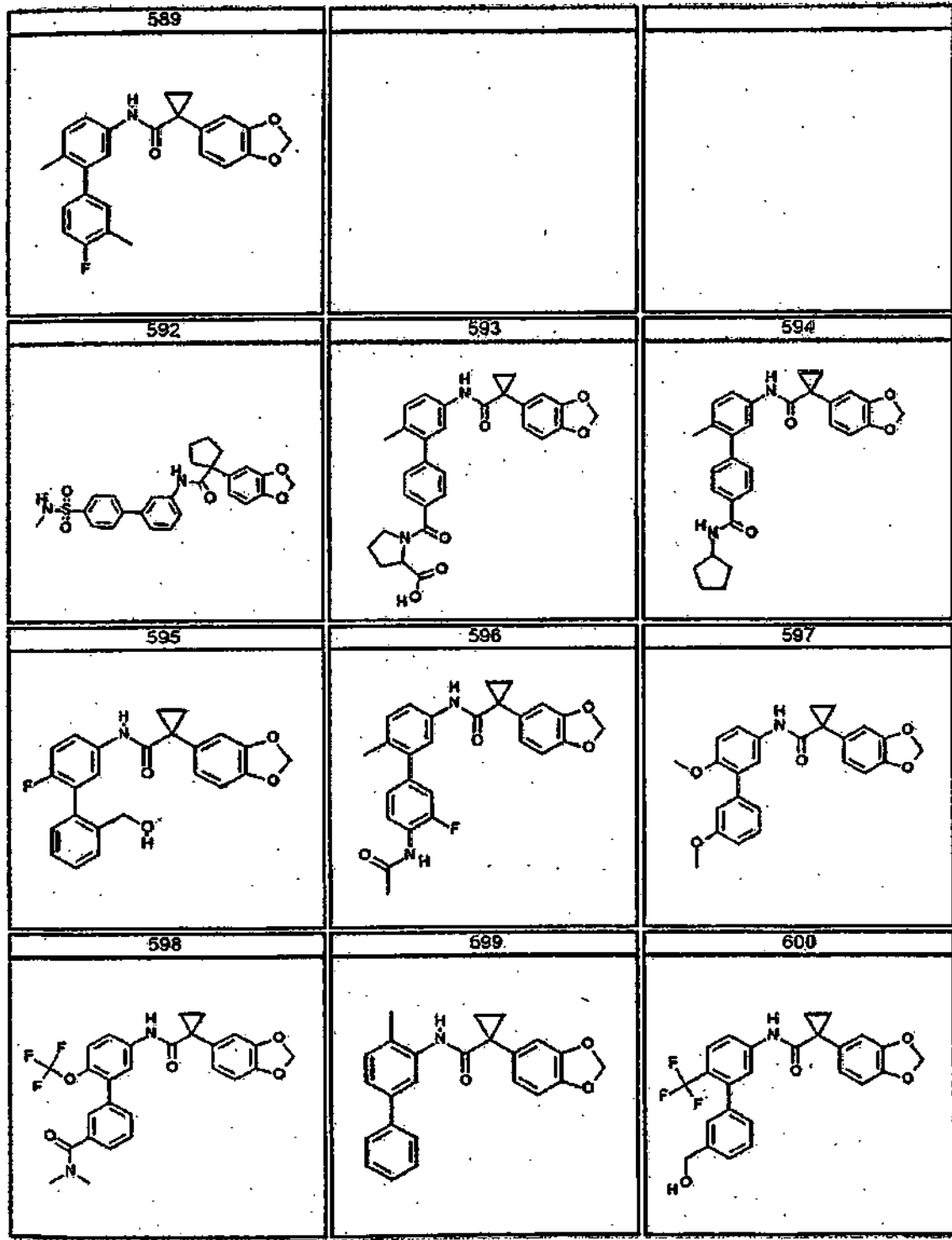


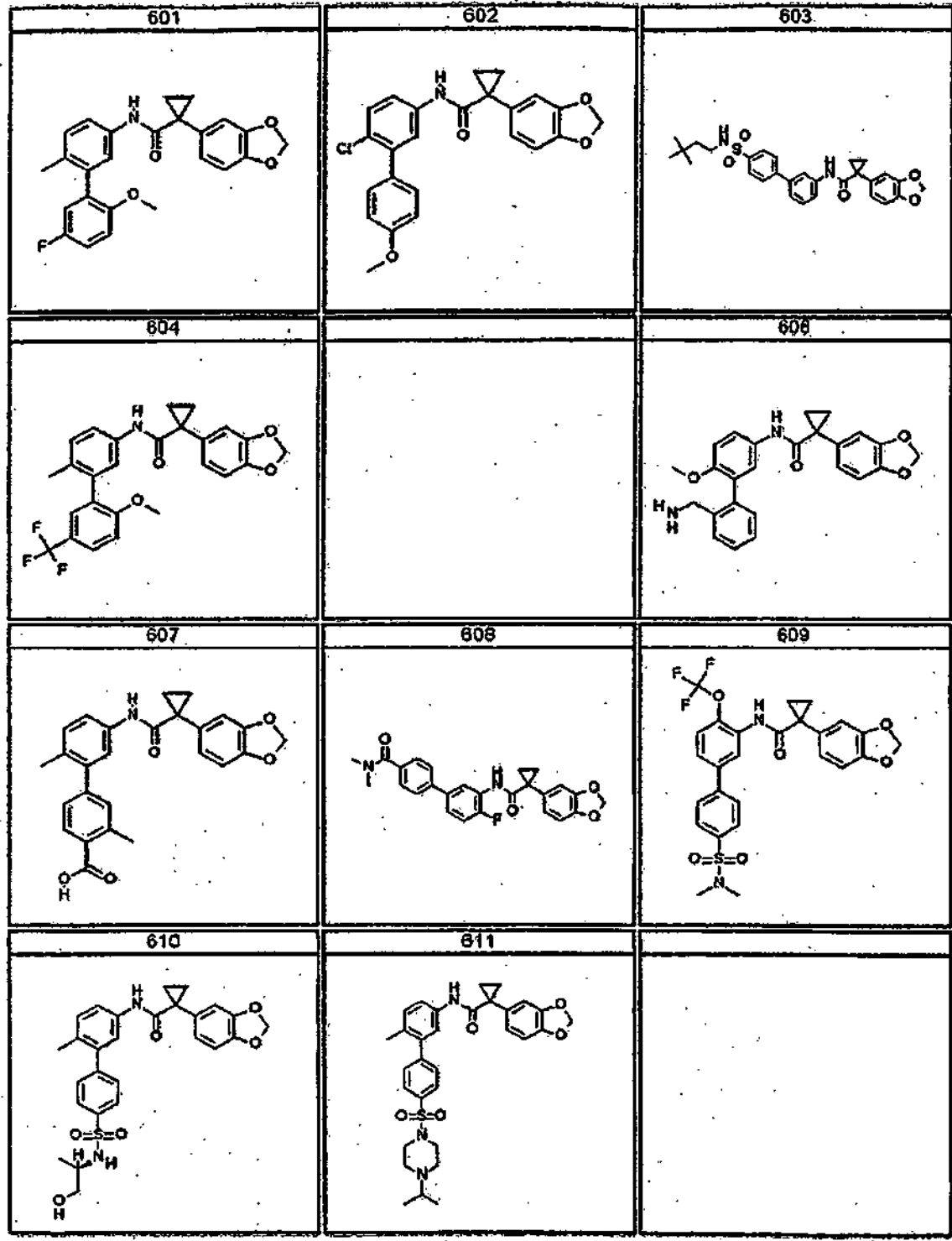


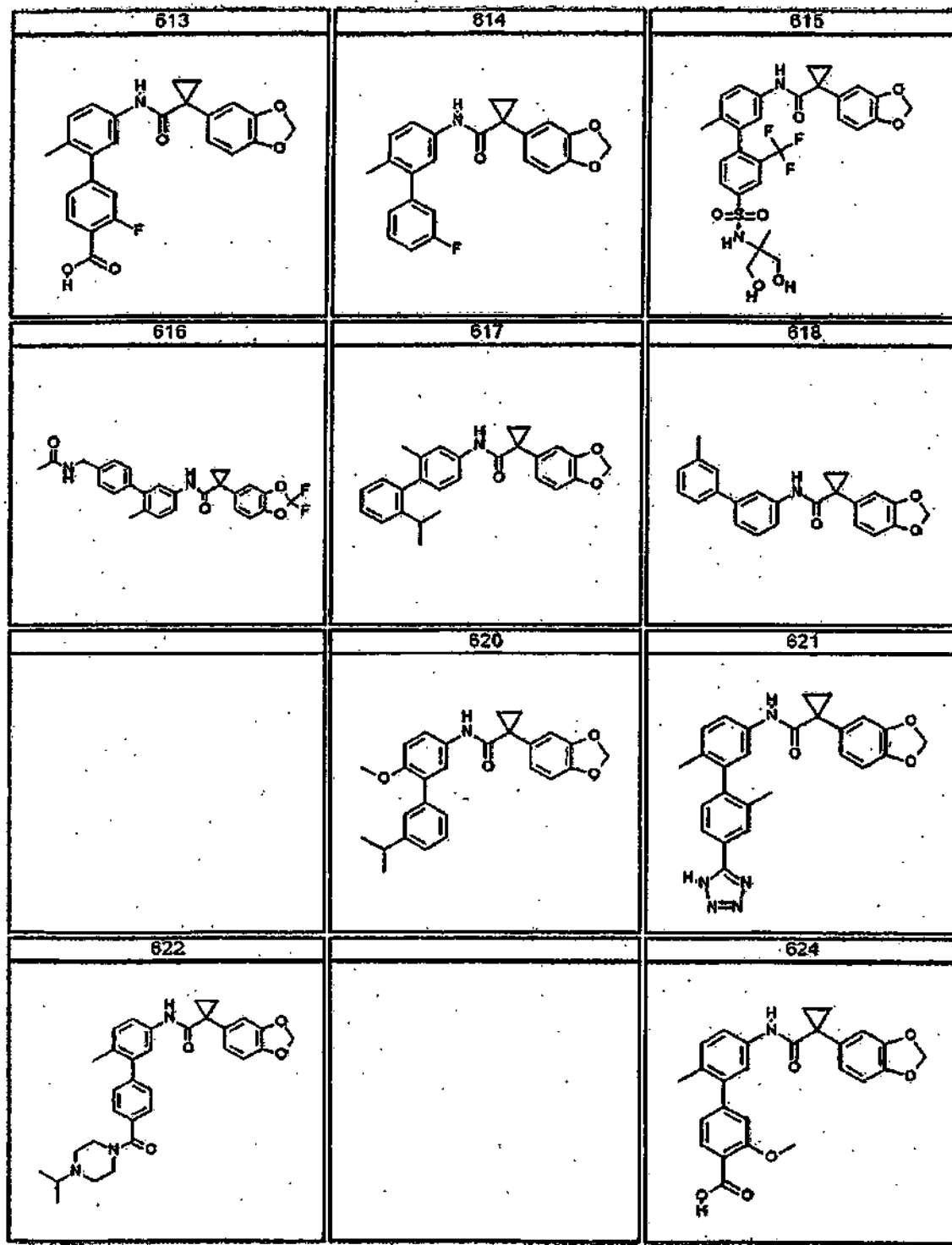


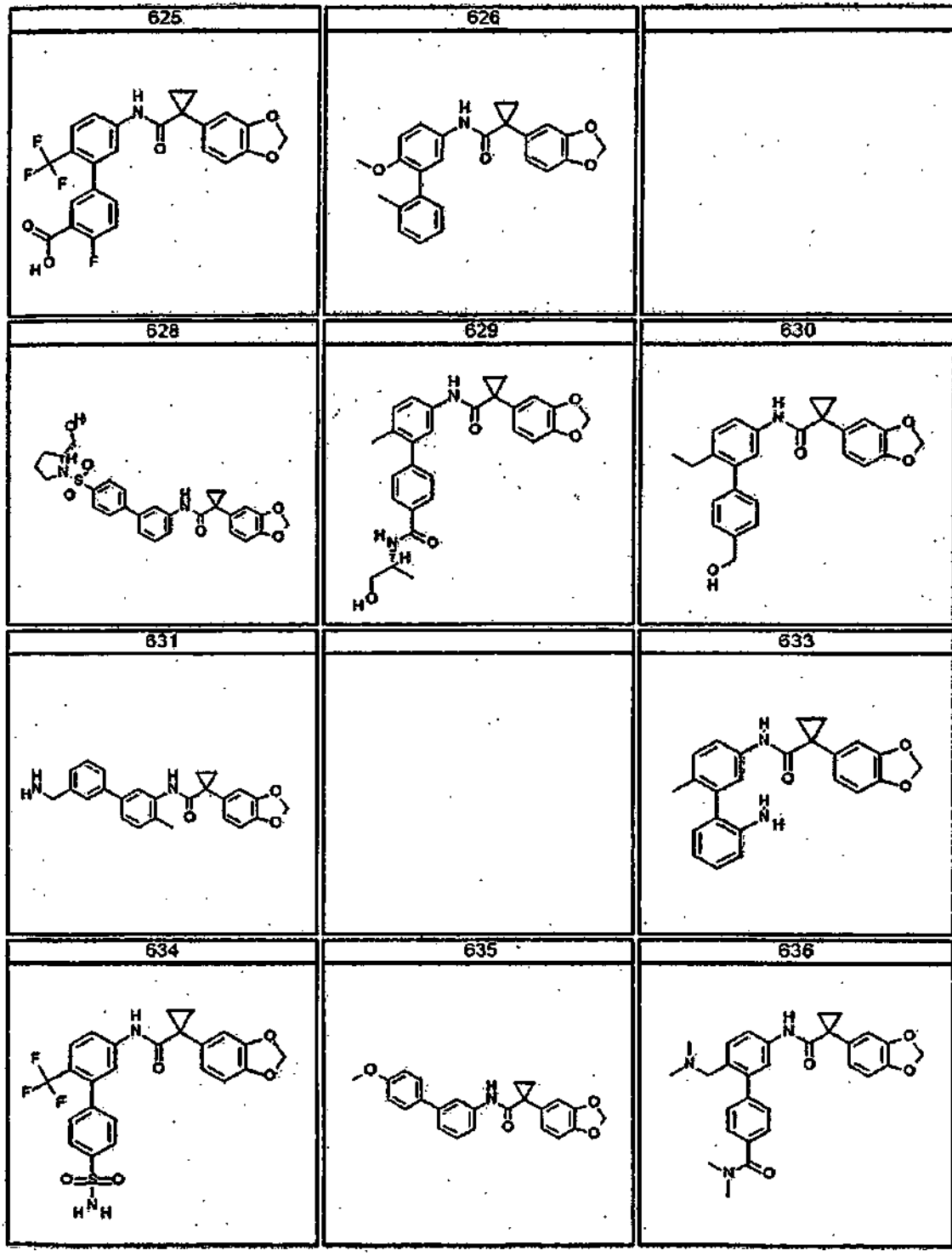
	666	567
568		570
571	572	
574	576	

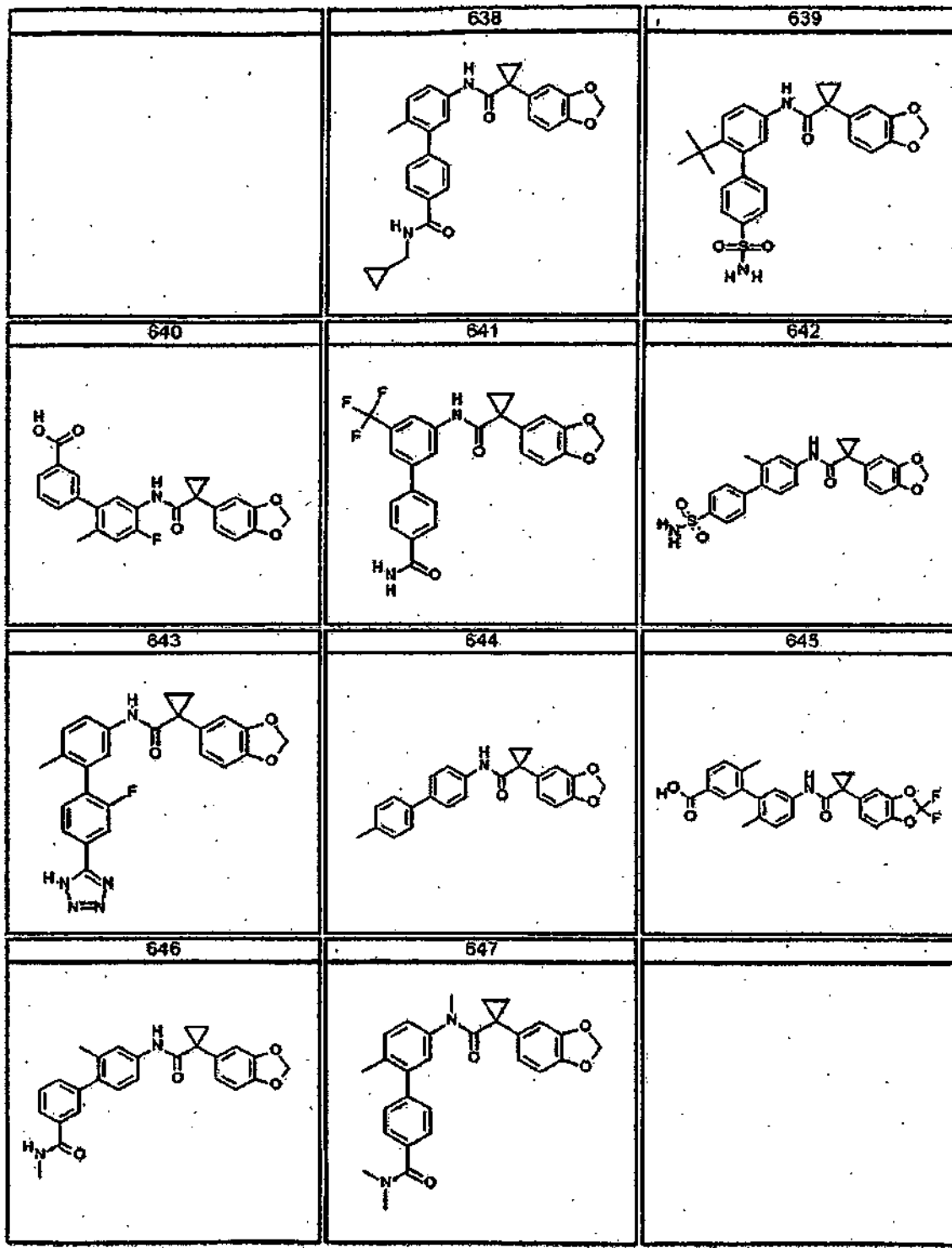




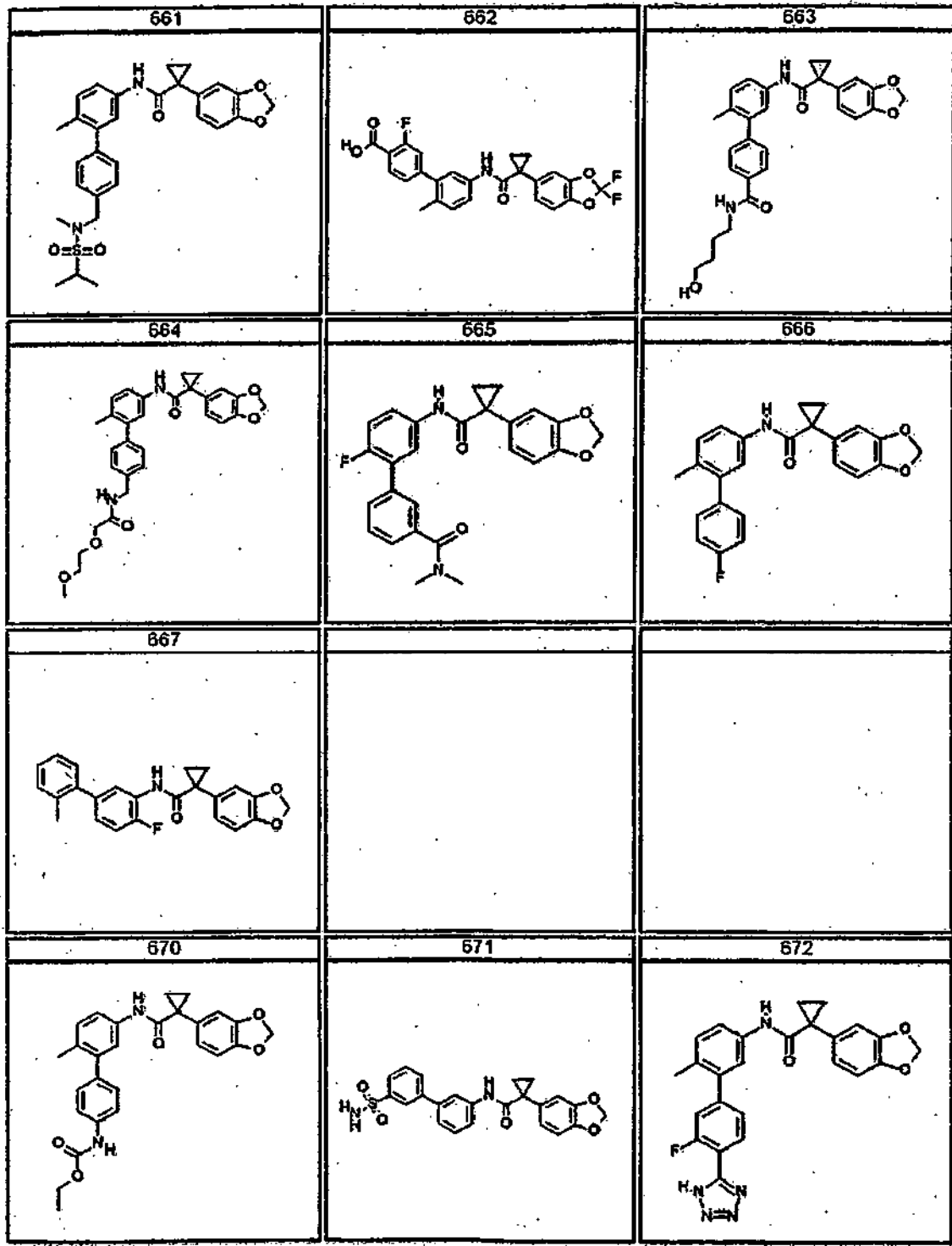


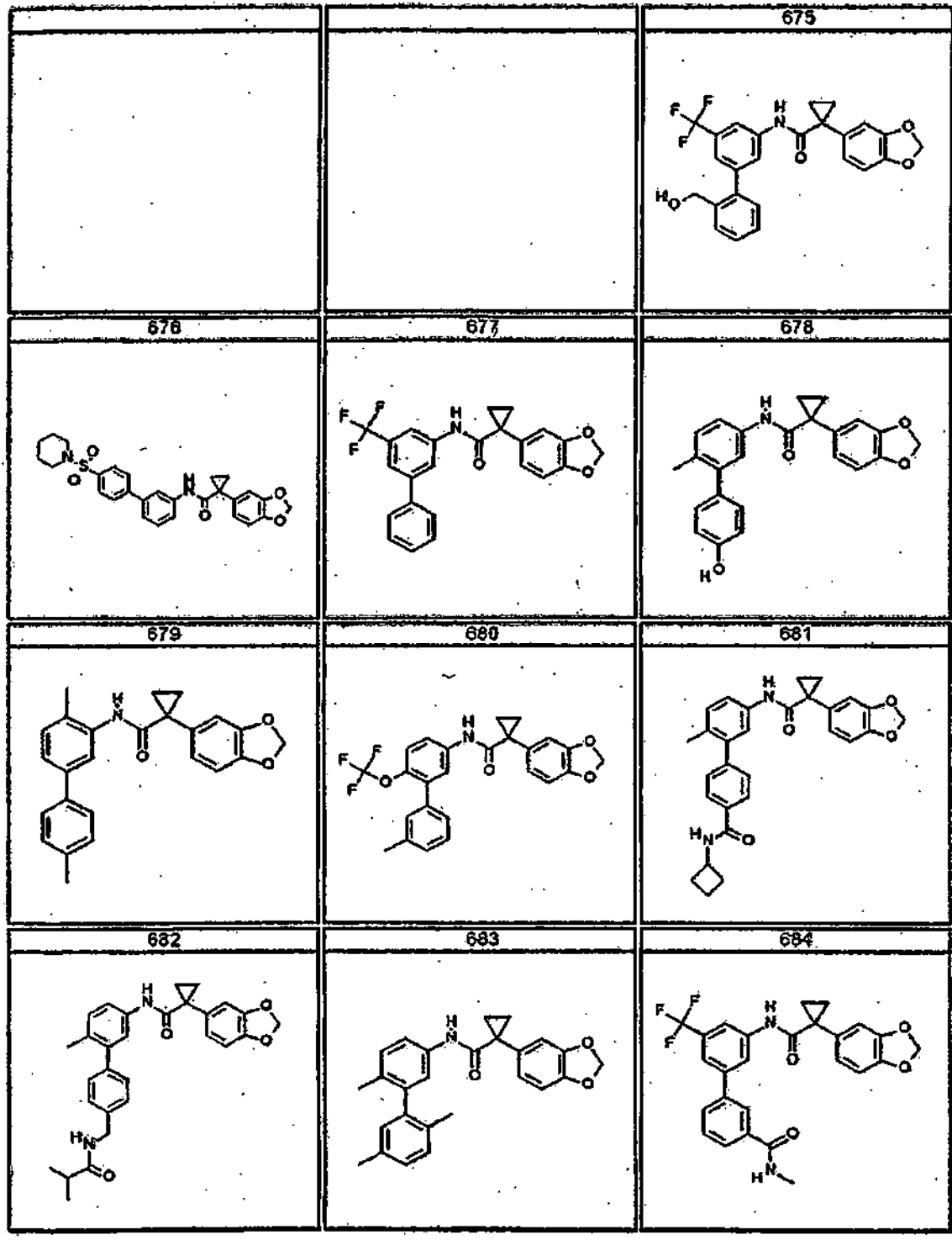


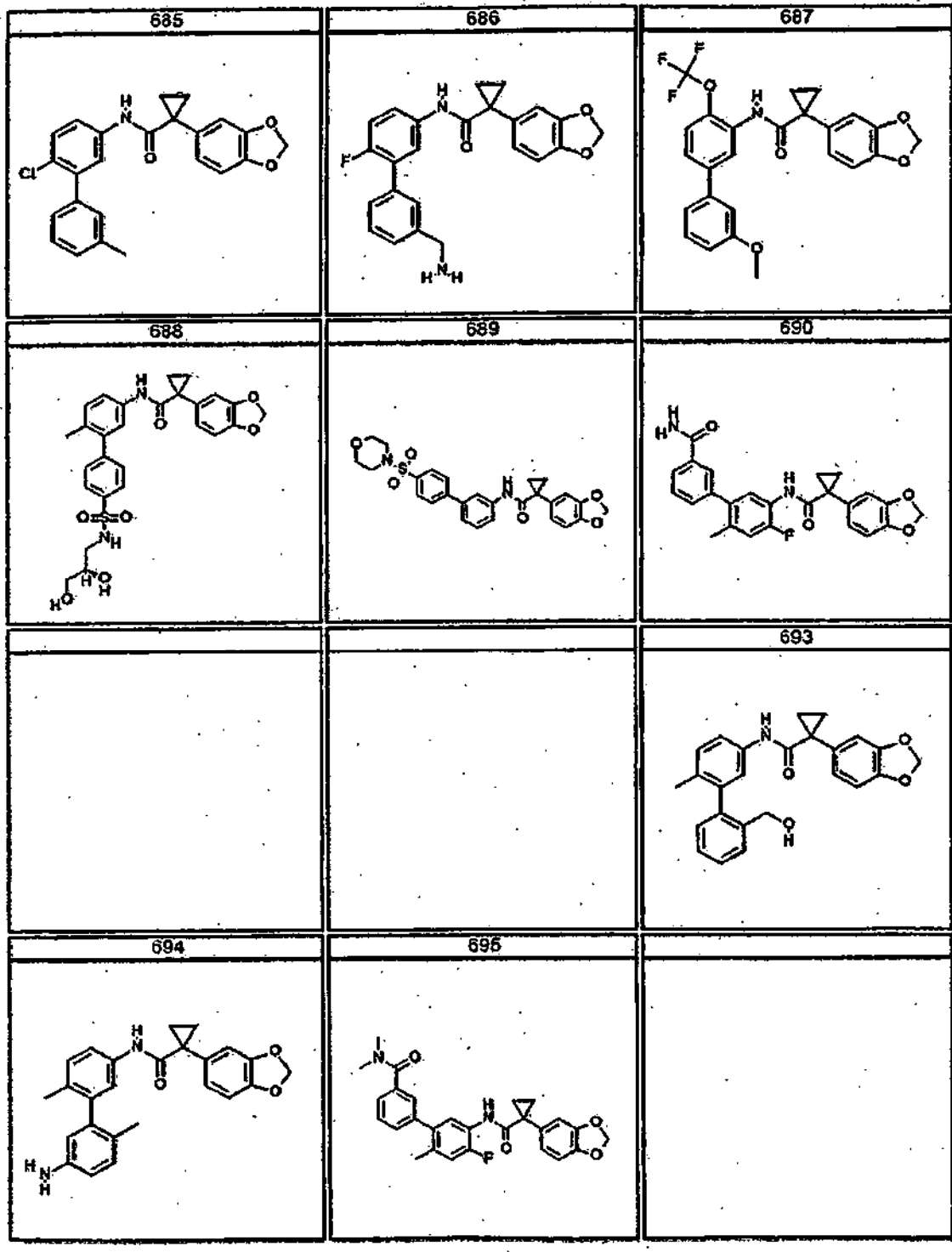


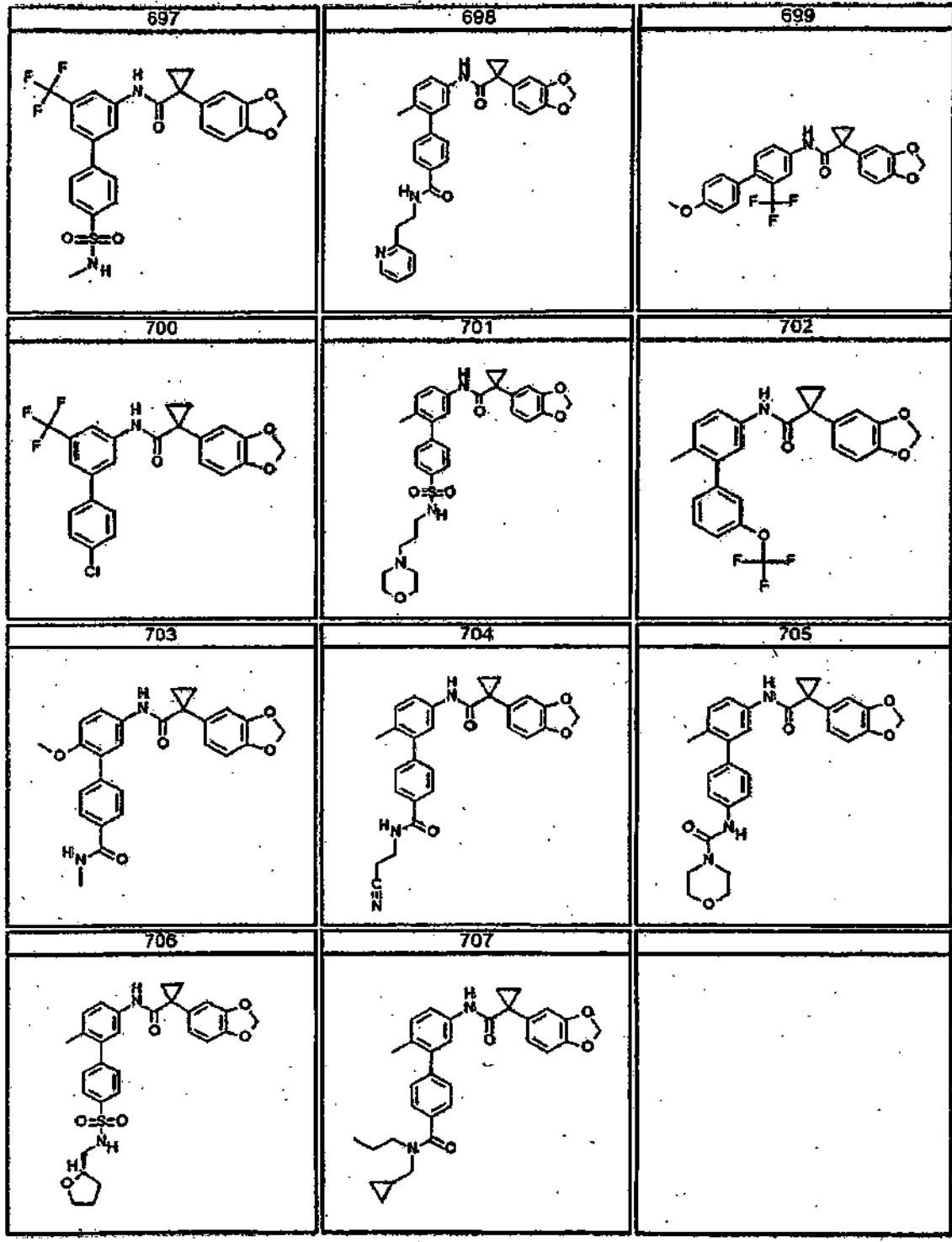


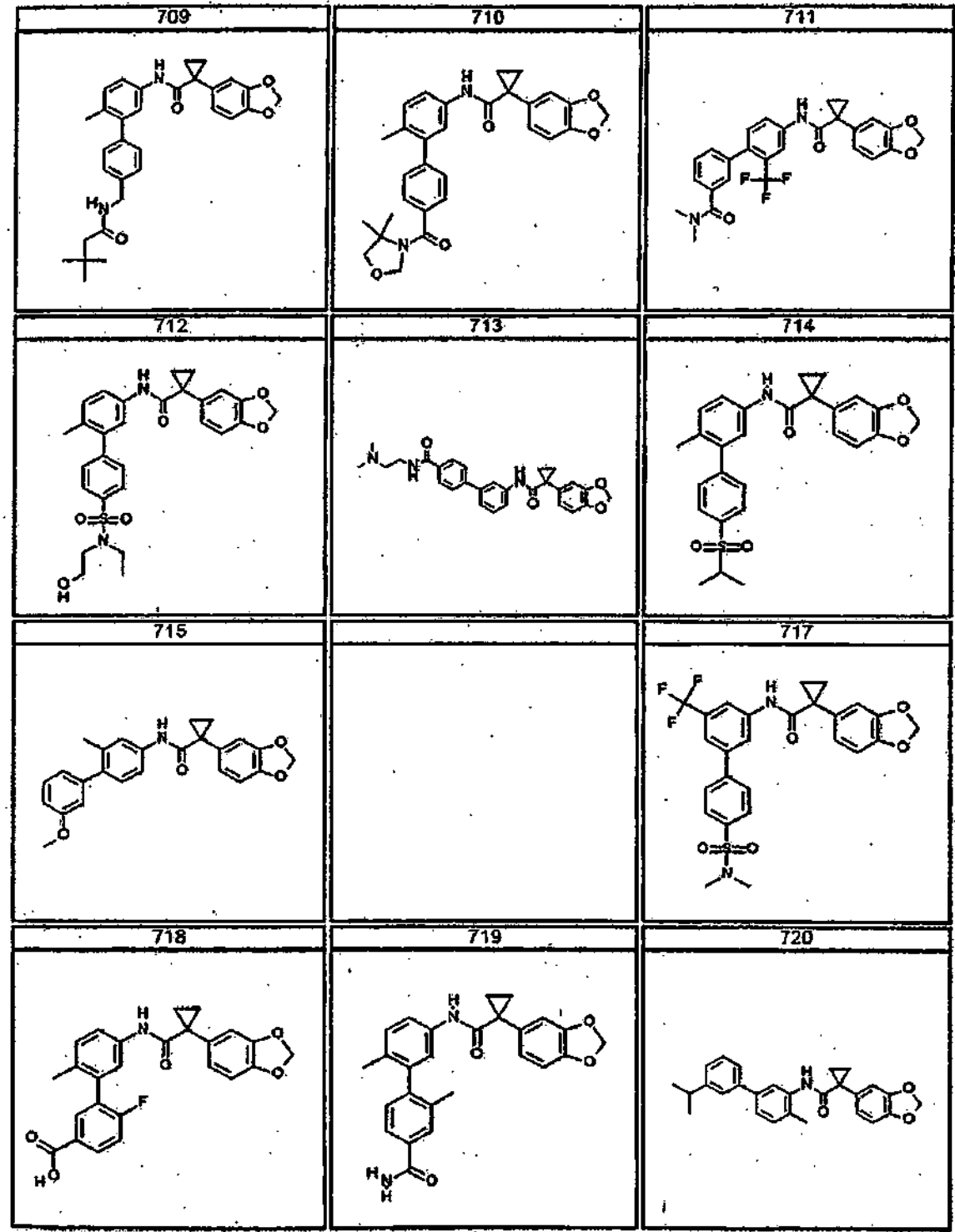
		<p>651</p>
<p>652</p>		<p>654</p>
<p>653</p>	<p>656</p>	
<p>658</p>	<p>659</p>	

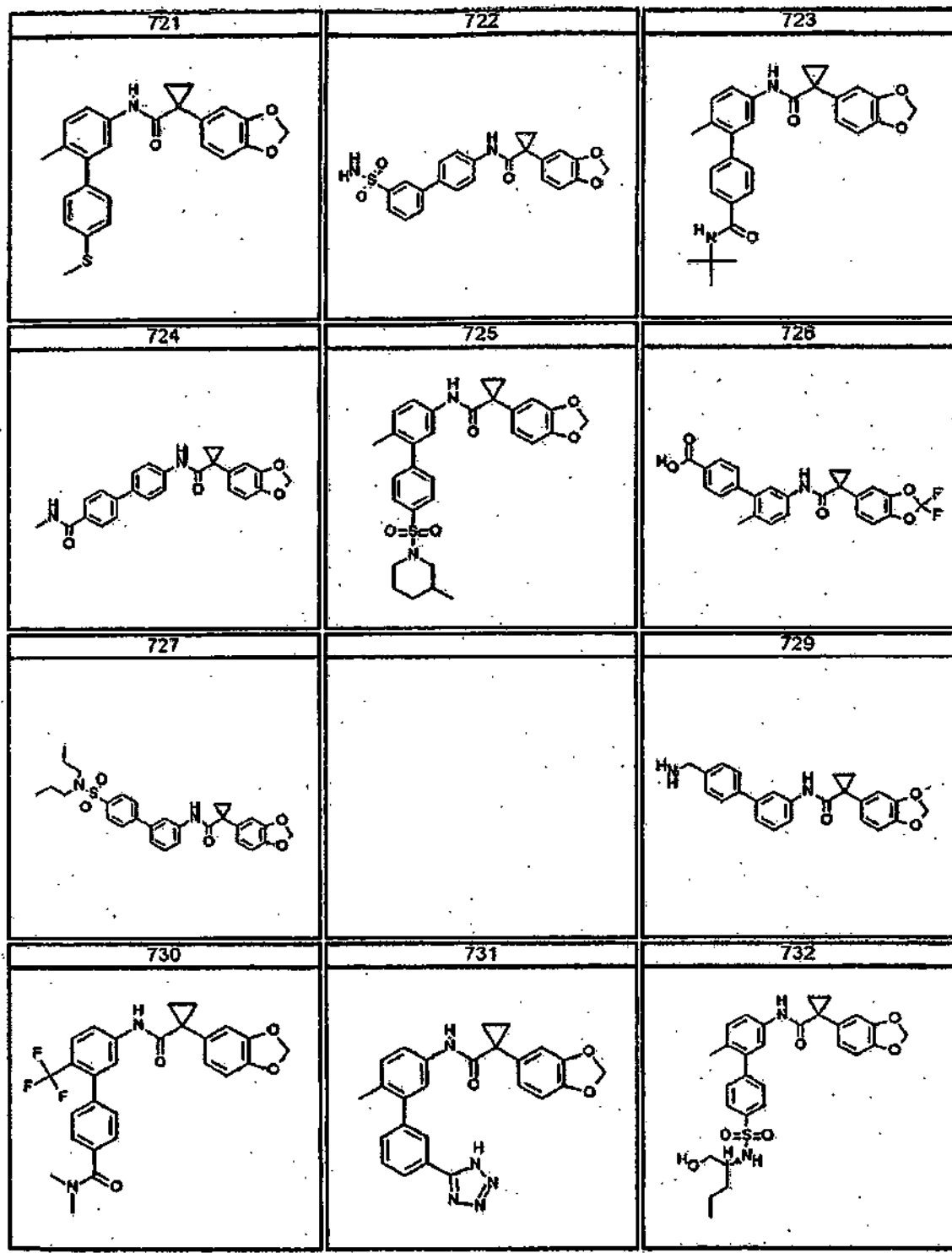


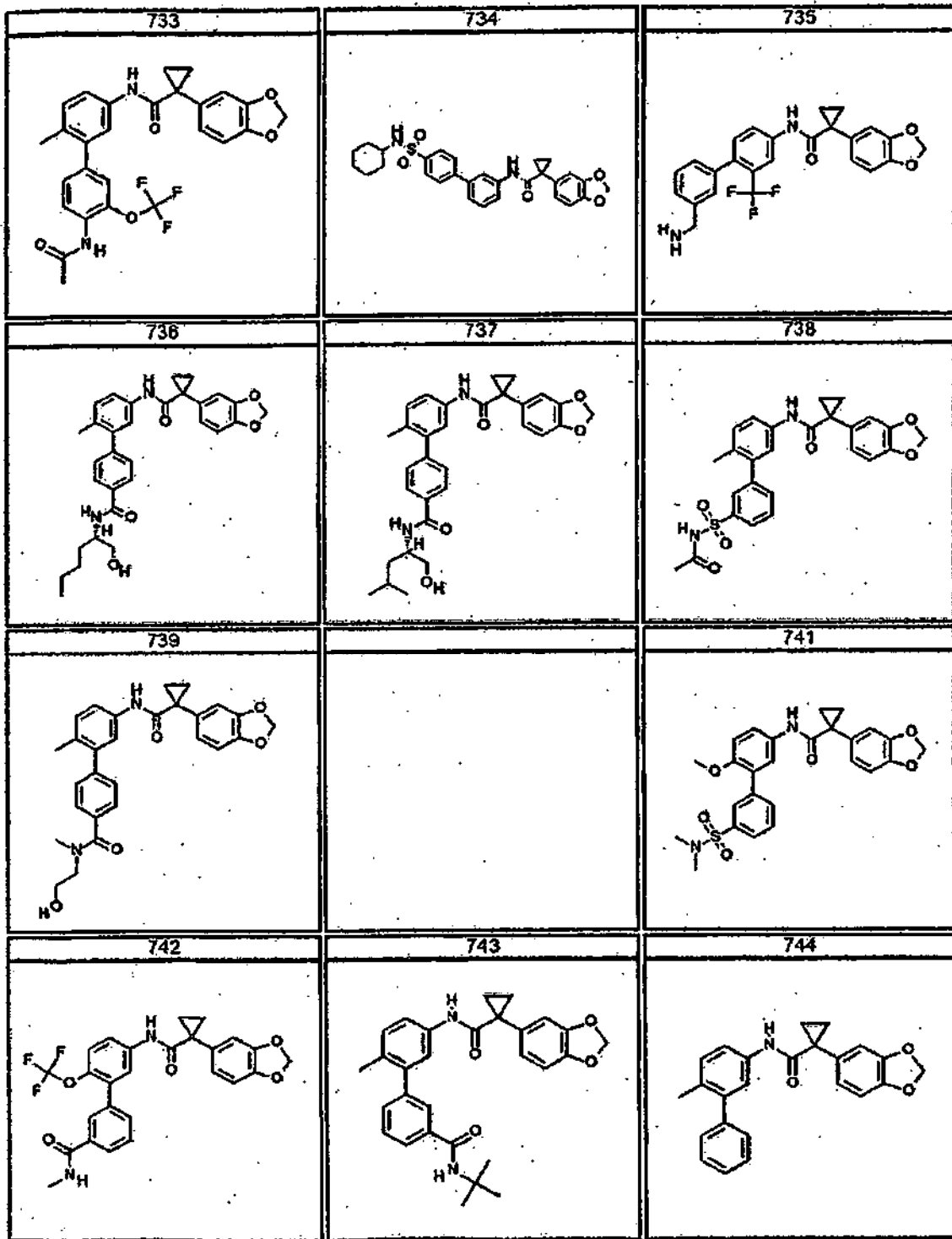


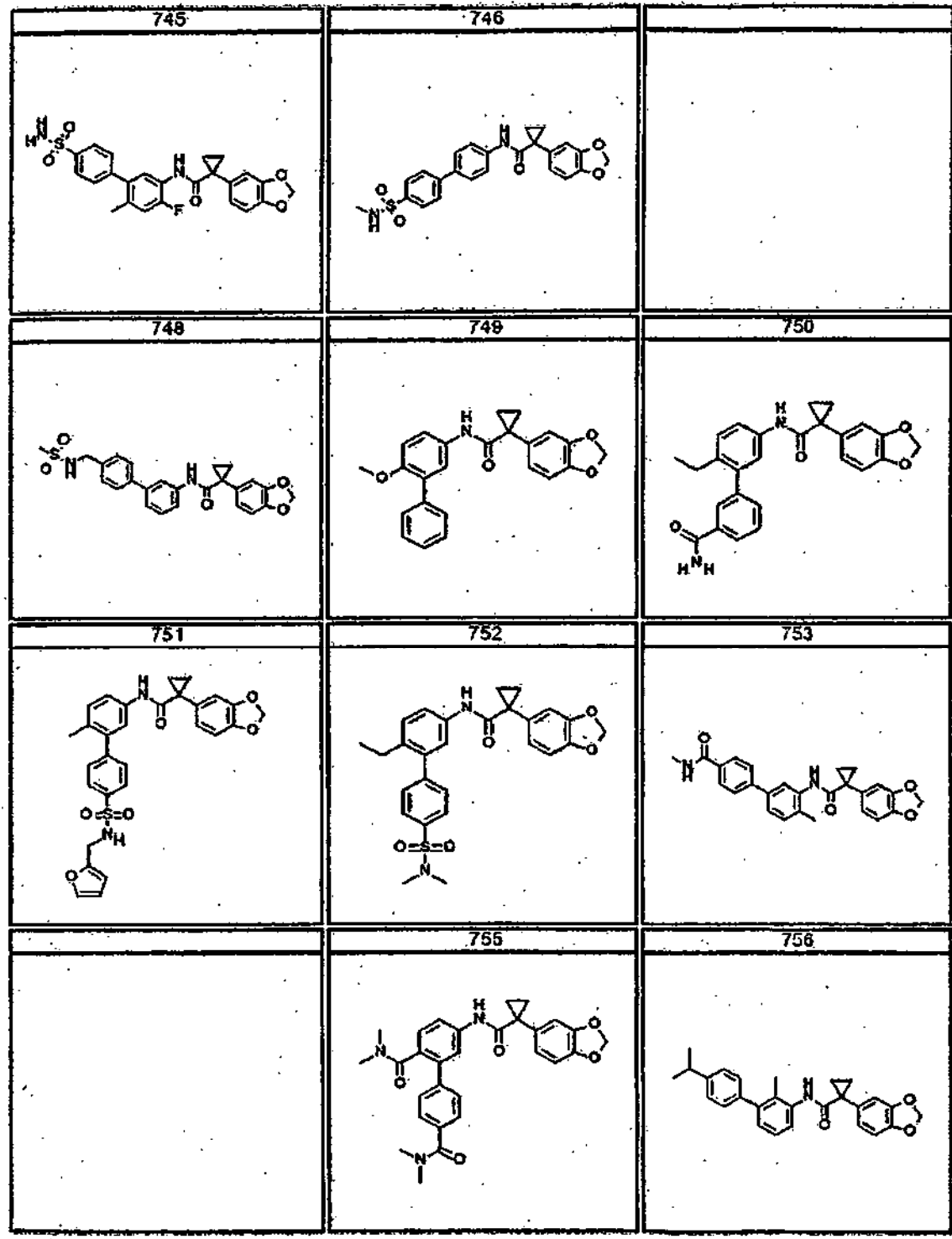


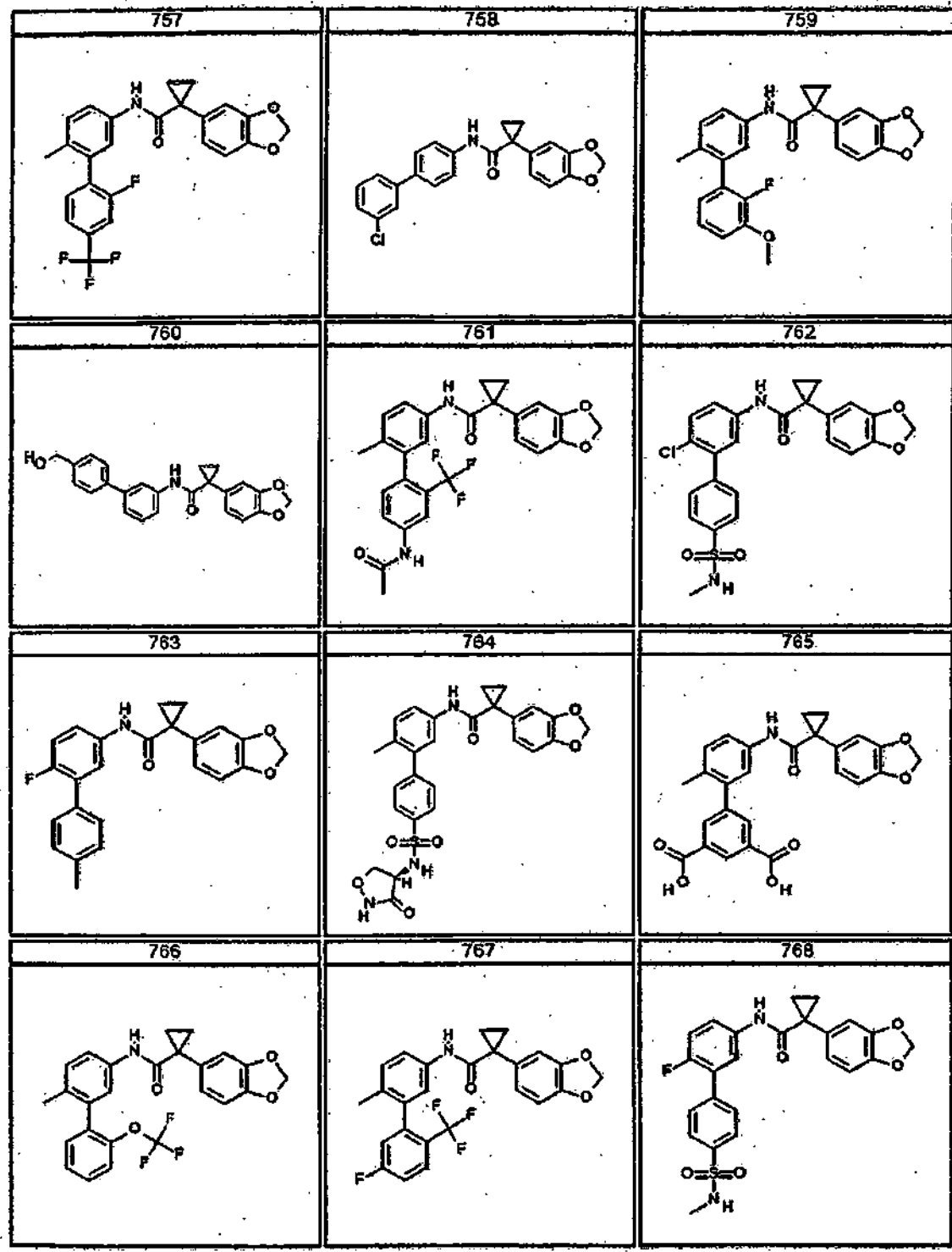


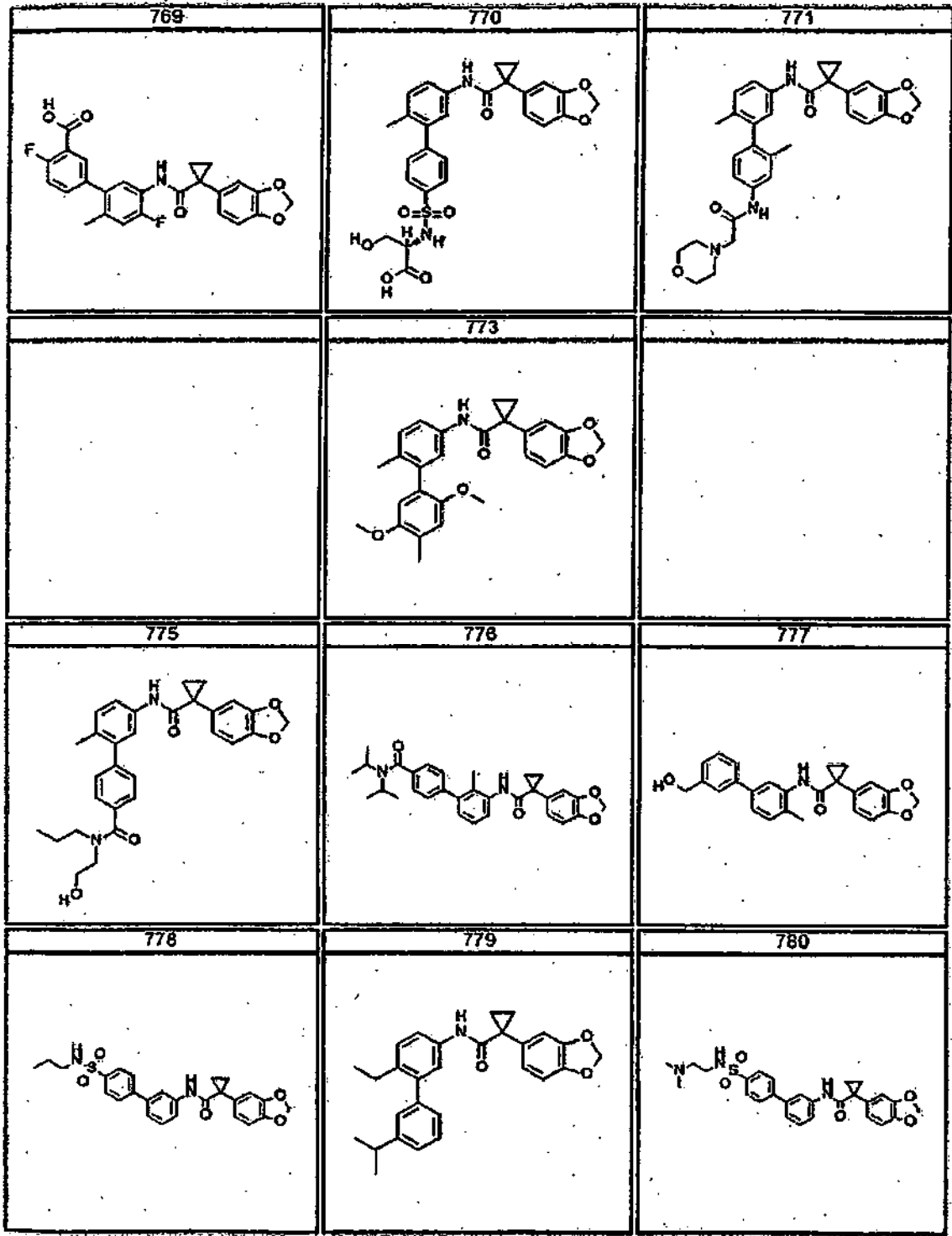


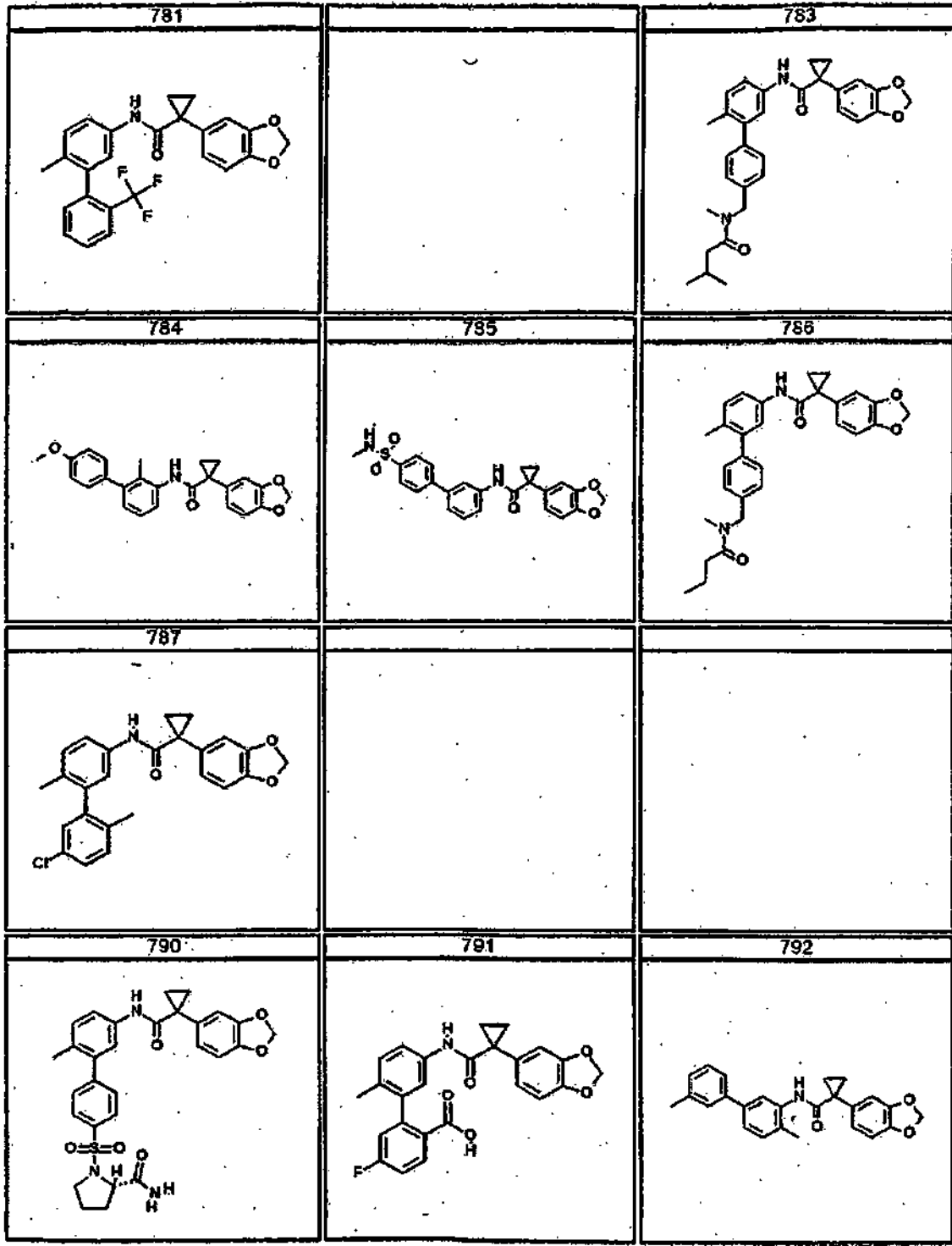


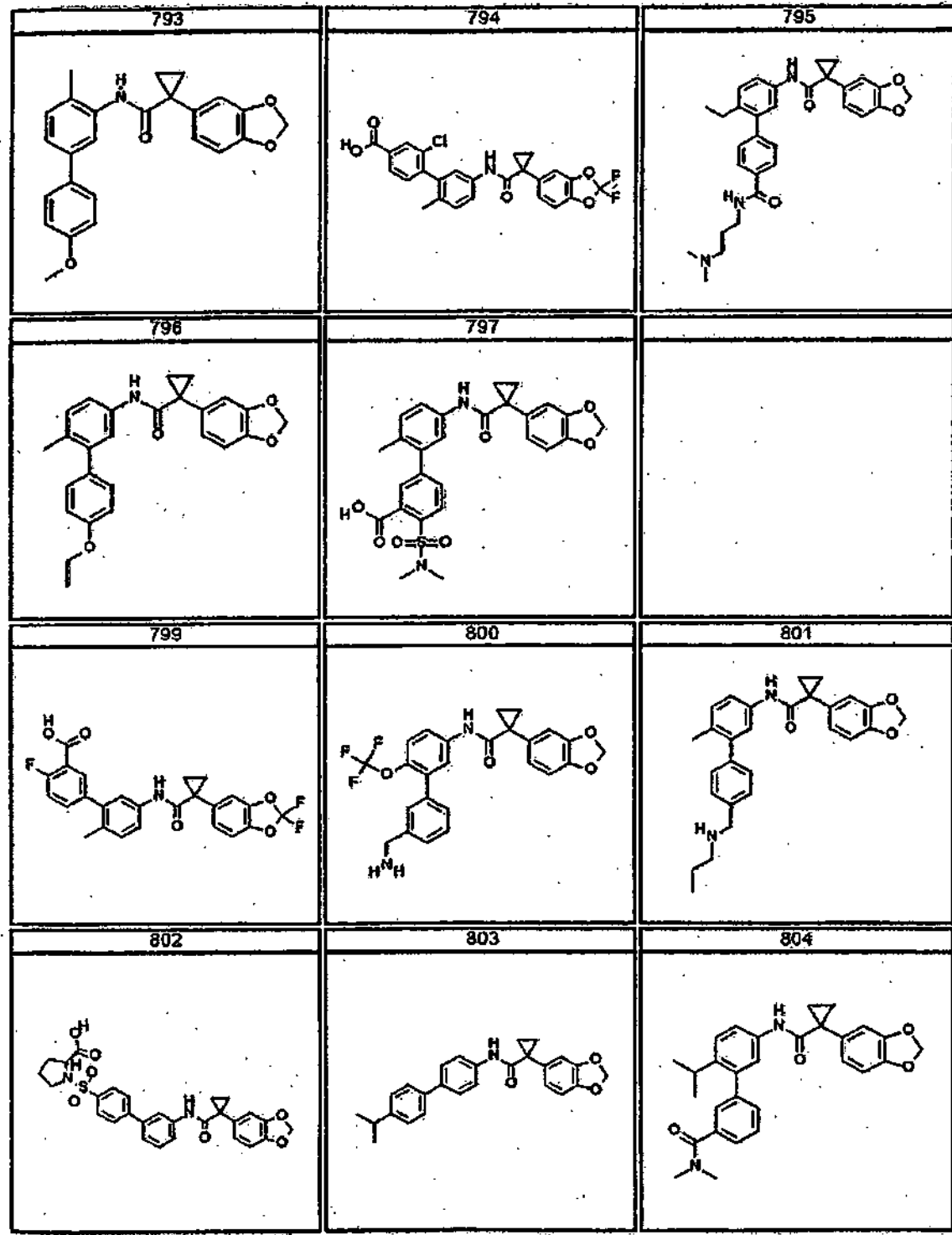


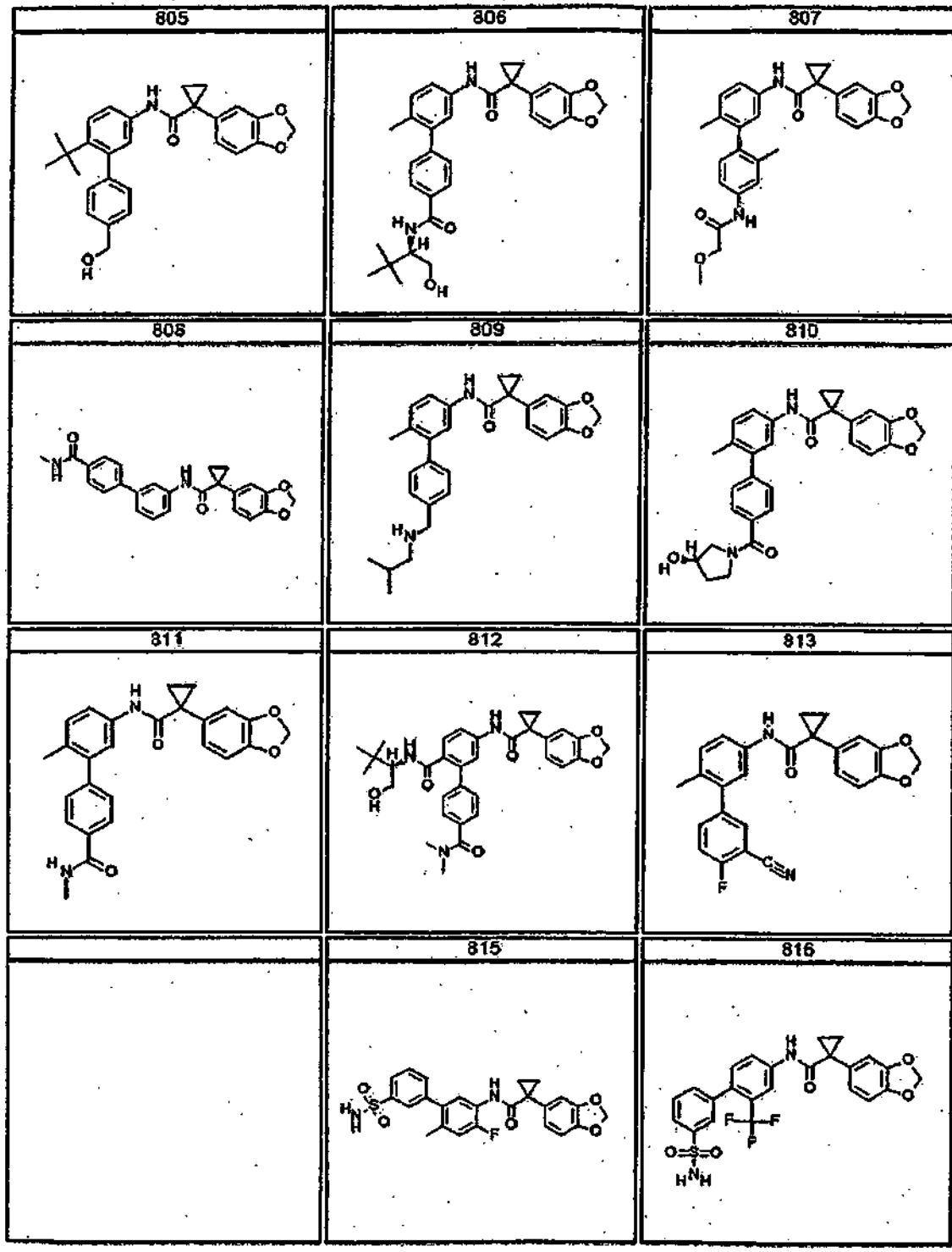




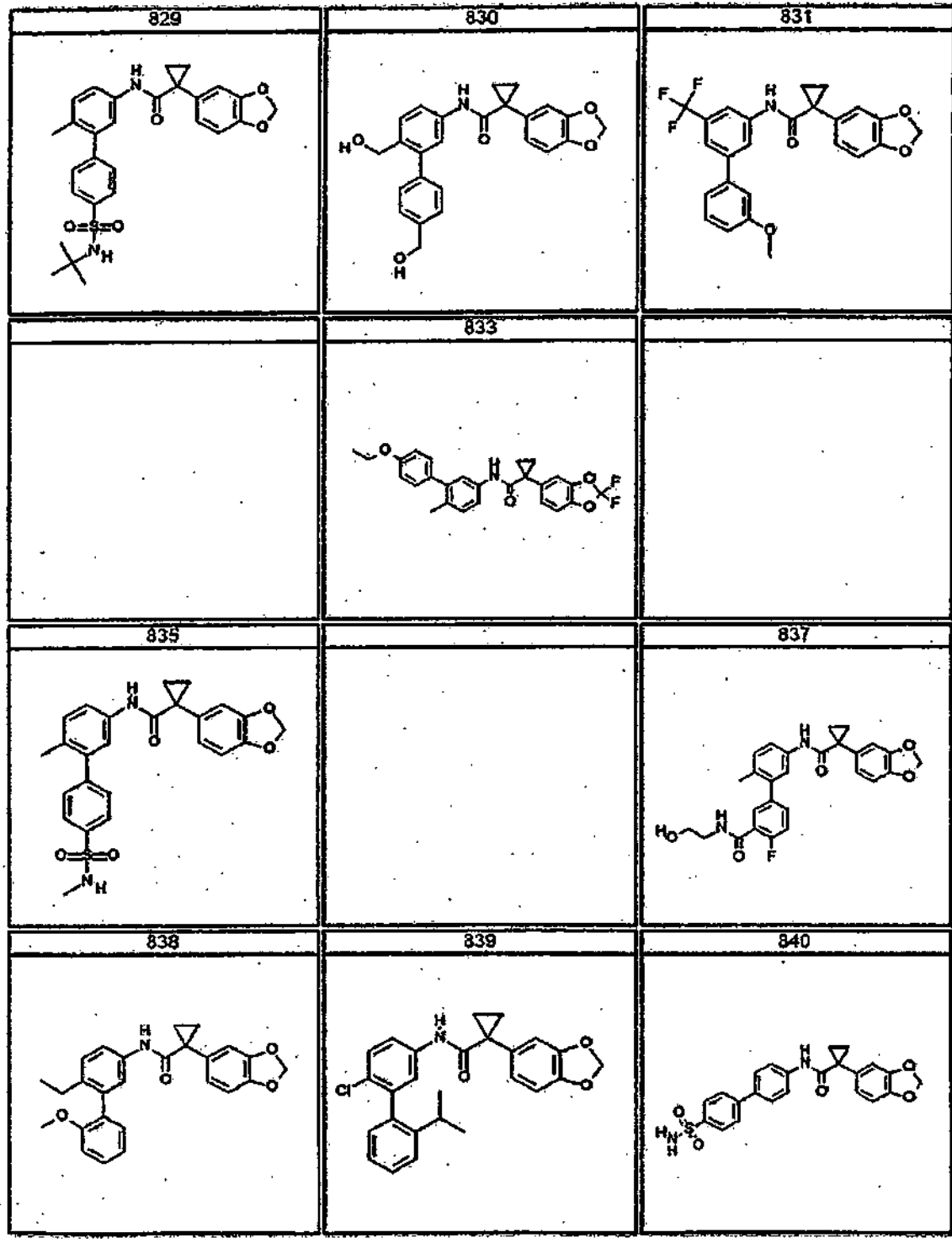


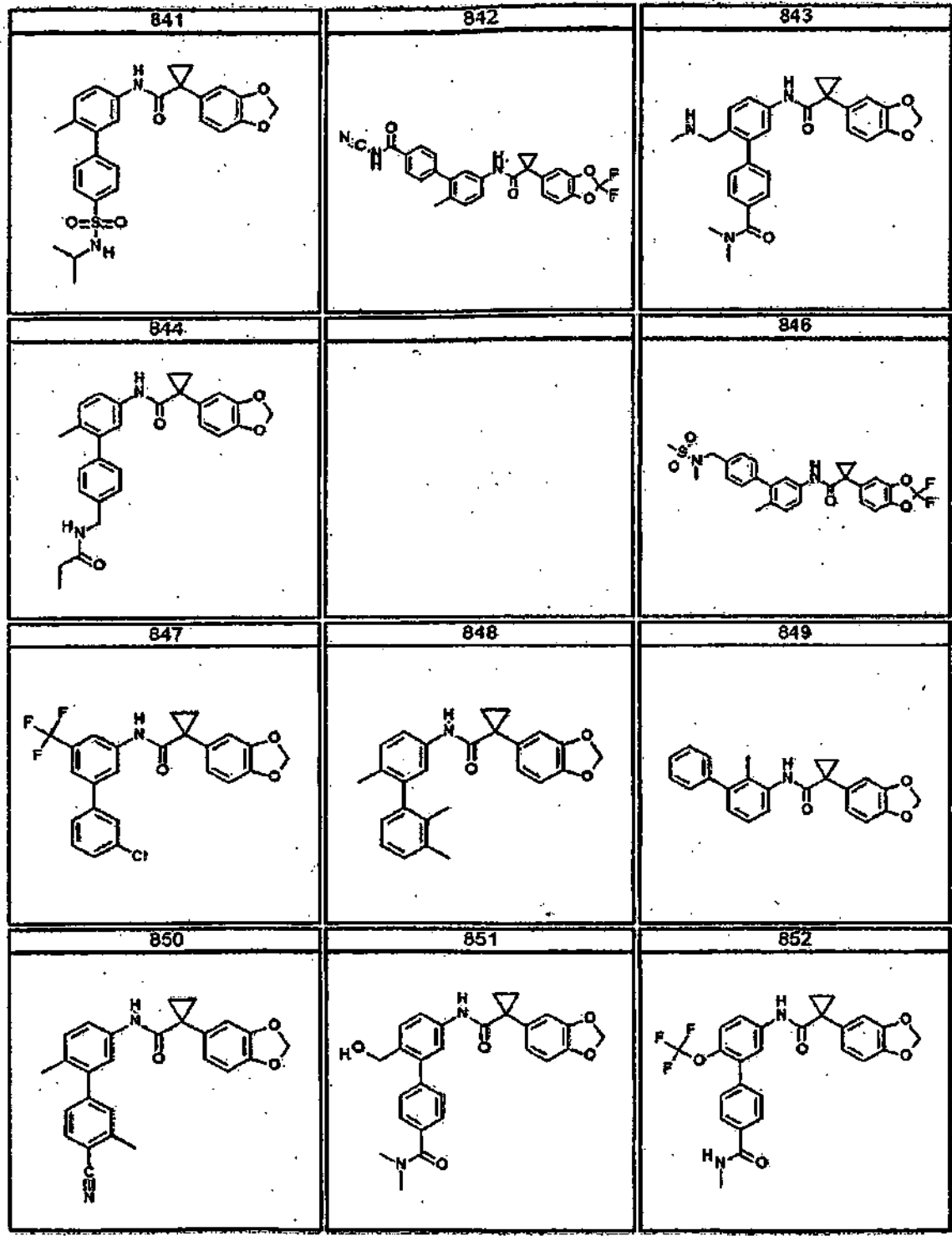


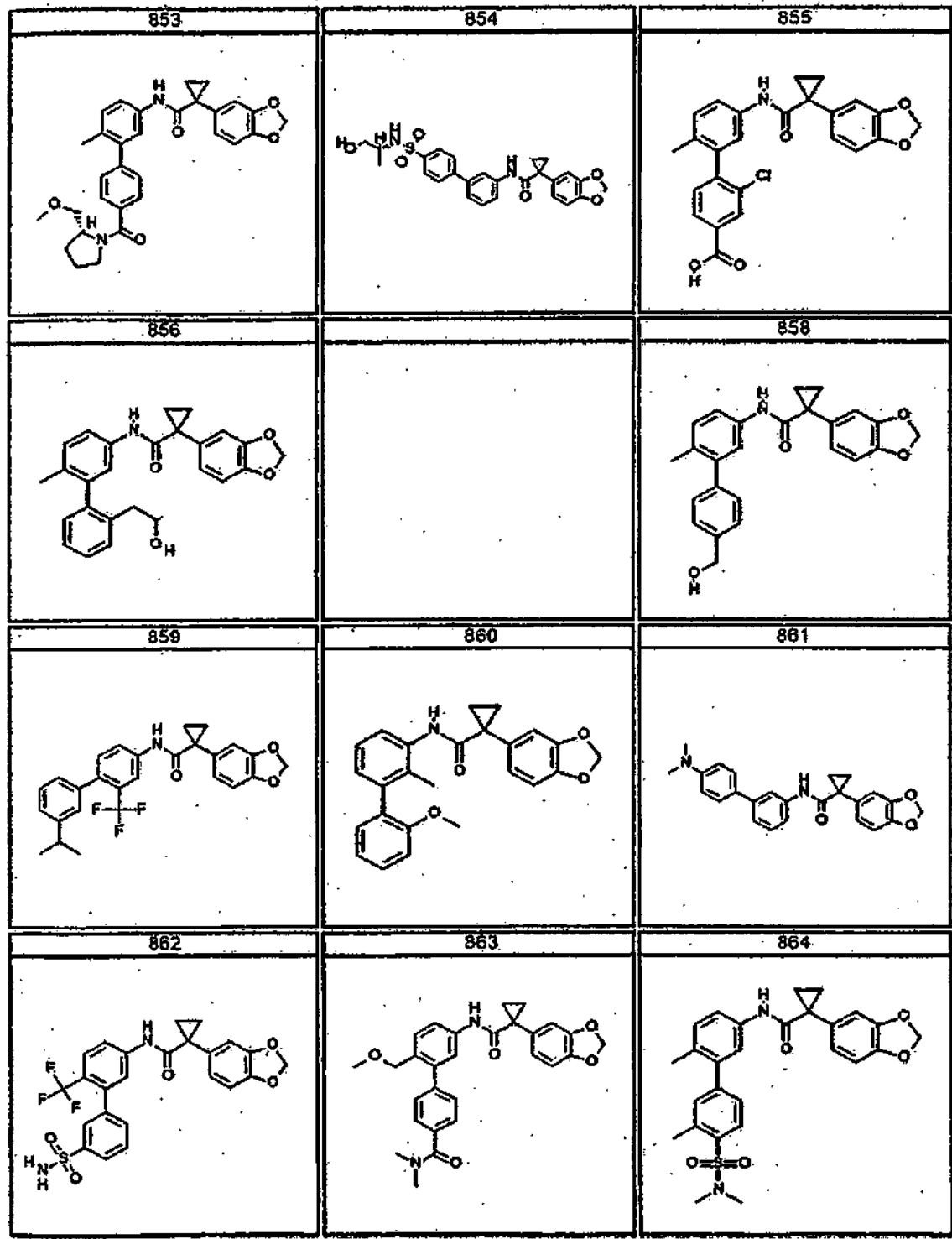


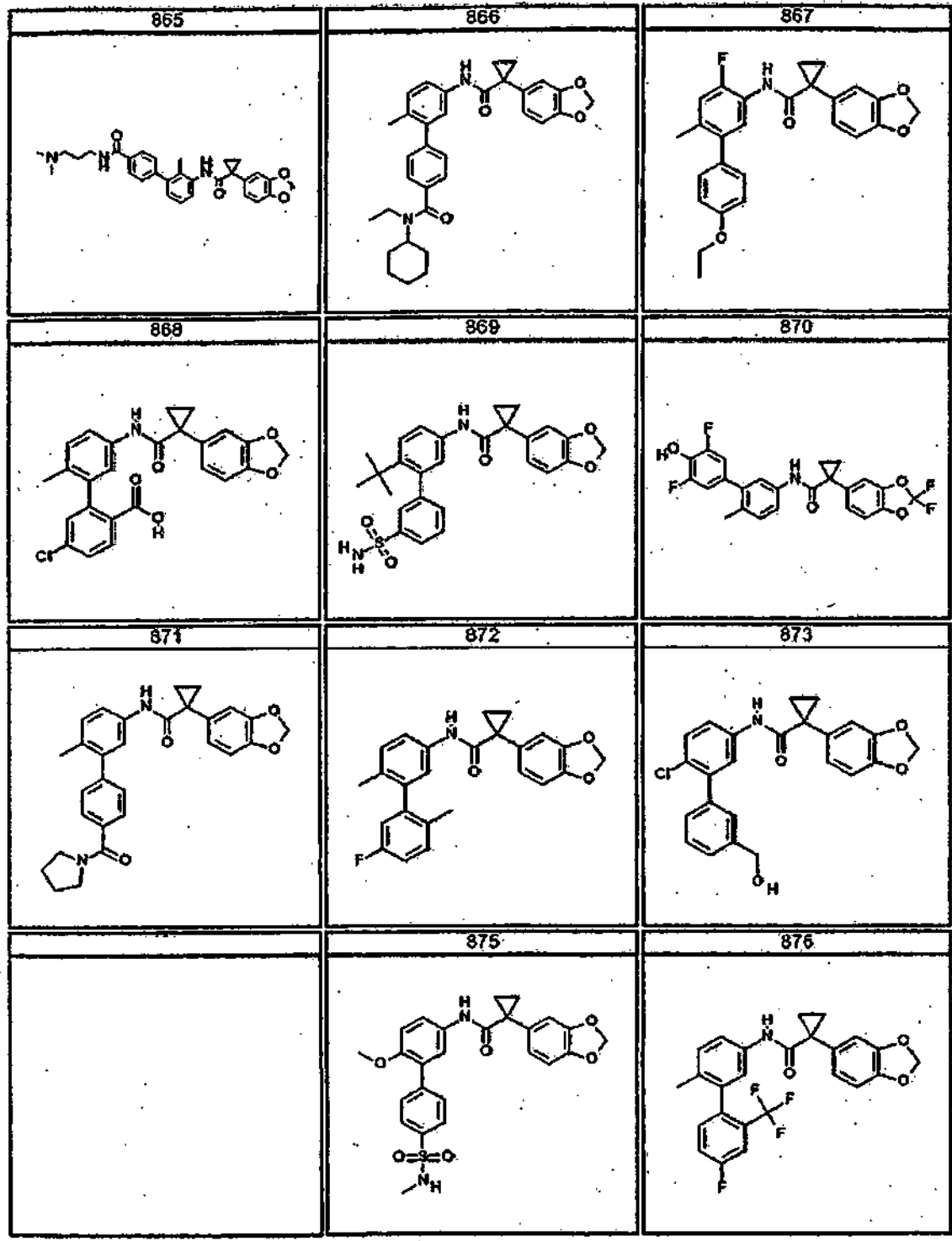


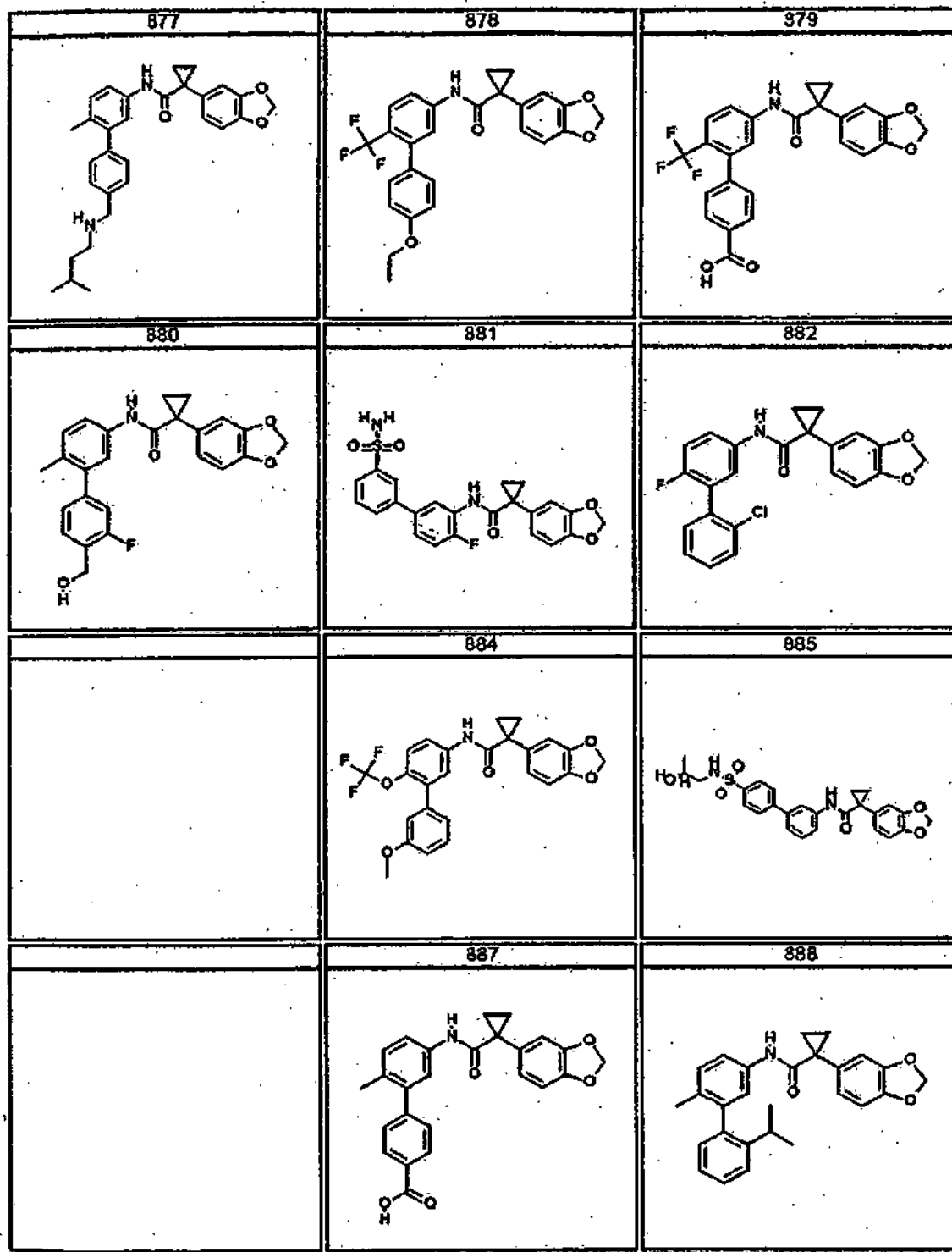
		<p>819</p>
<p>820</p>	<p>821</p>	<p>822</p>
<p>823</p>	<p>824</p>	<p>825</p>
		<p>828</p>

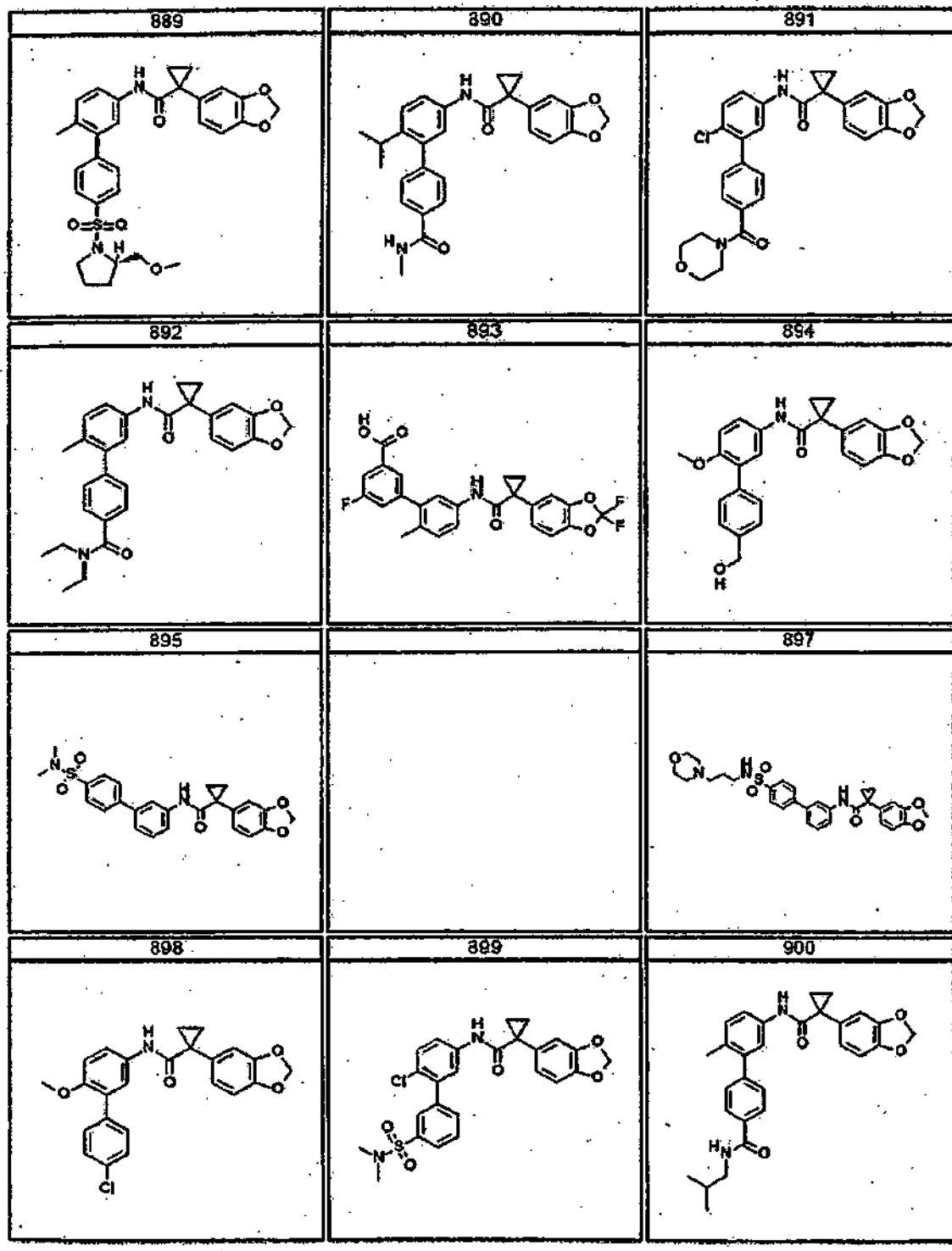


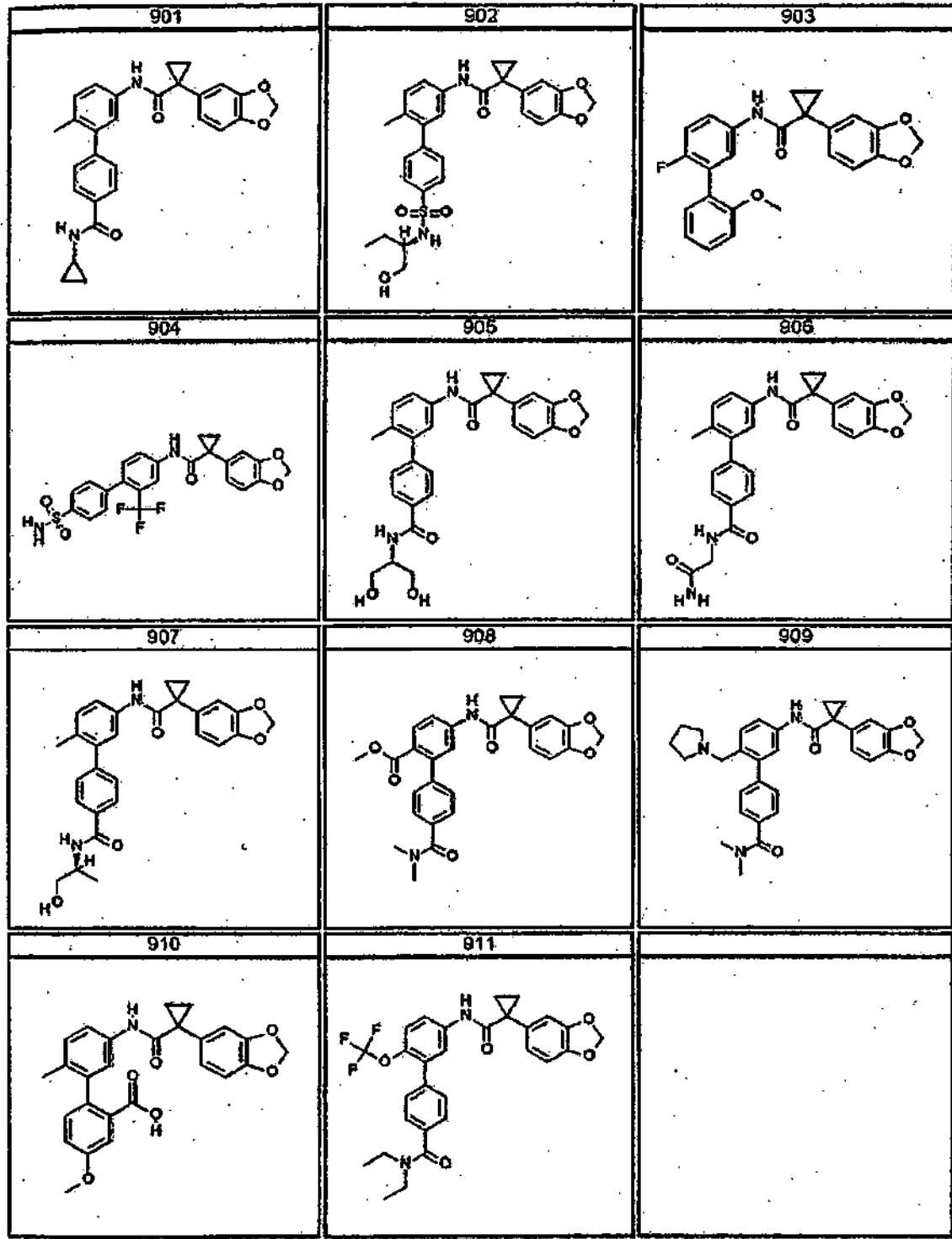


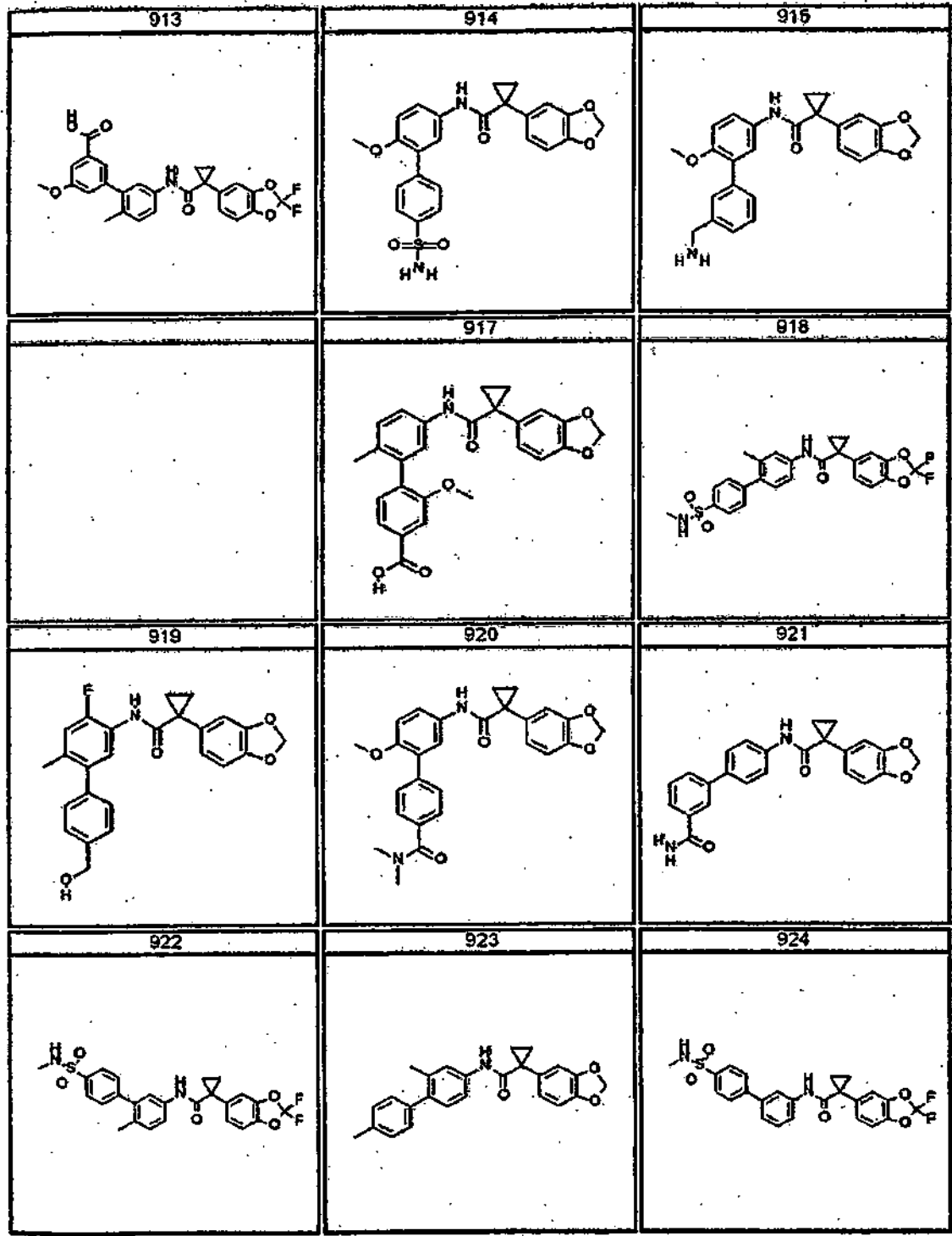


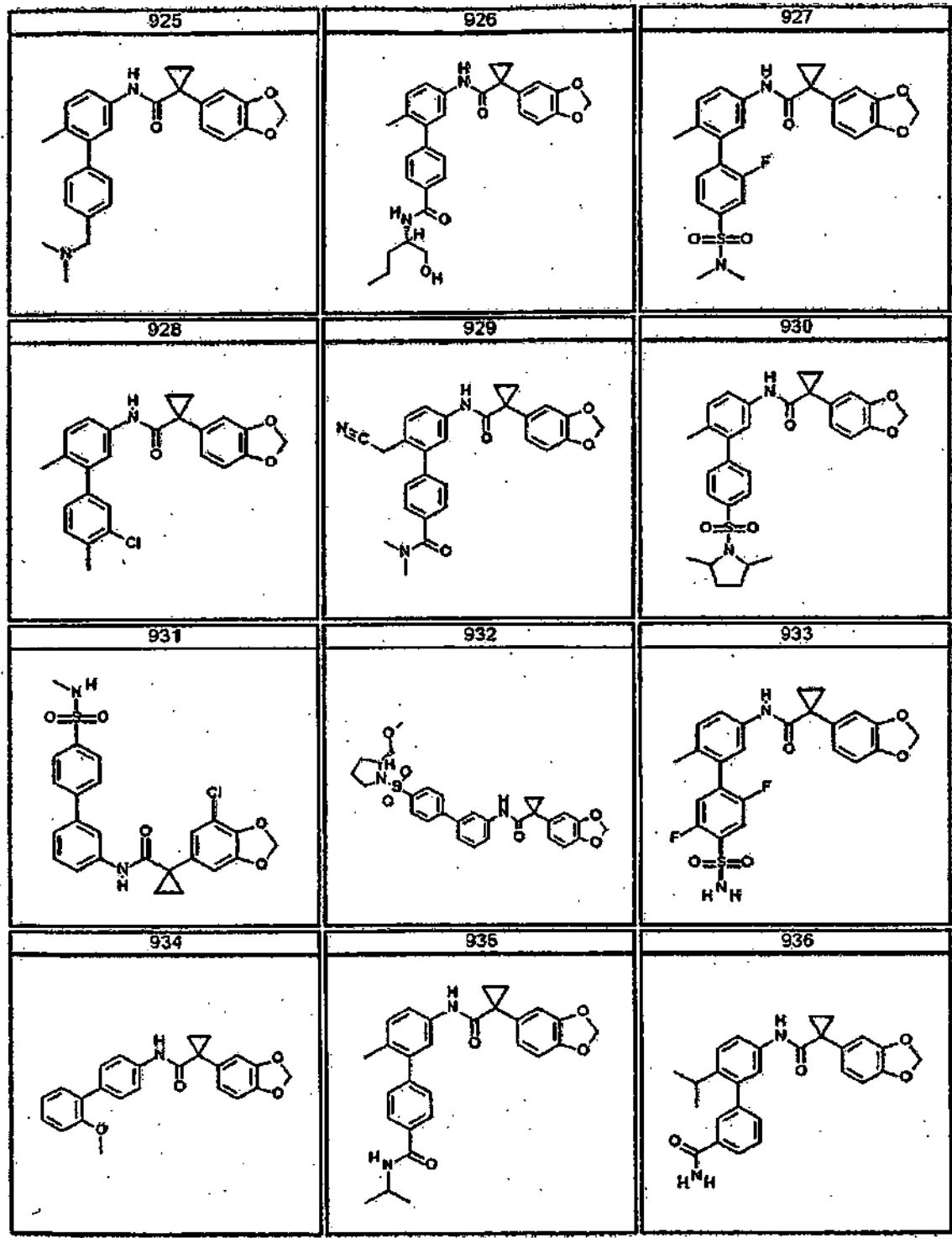


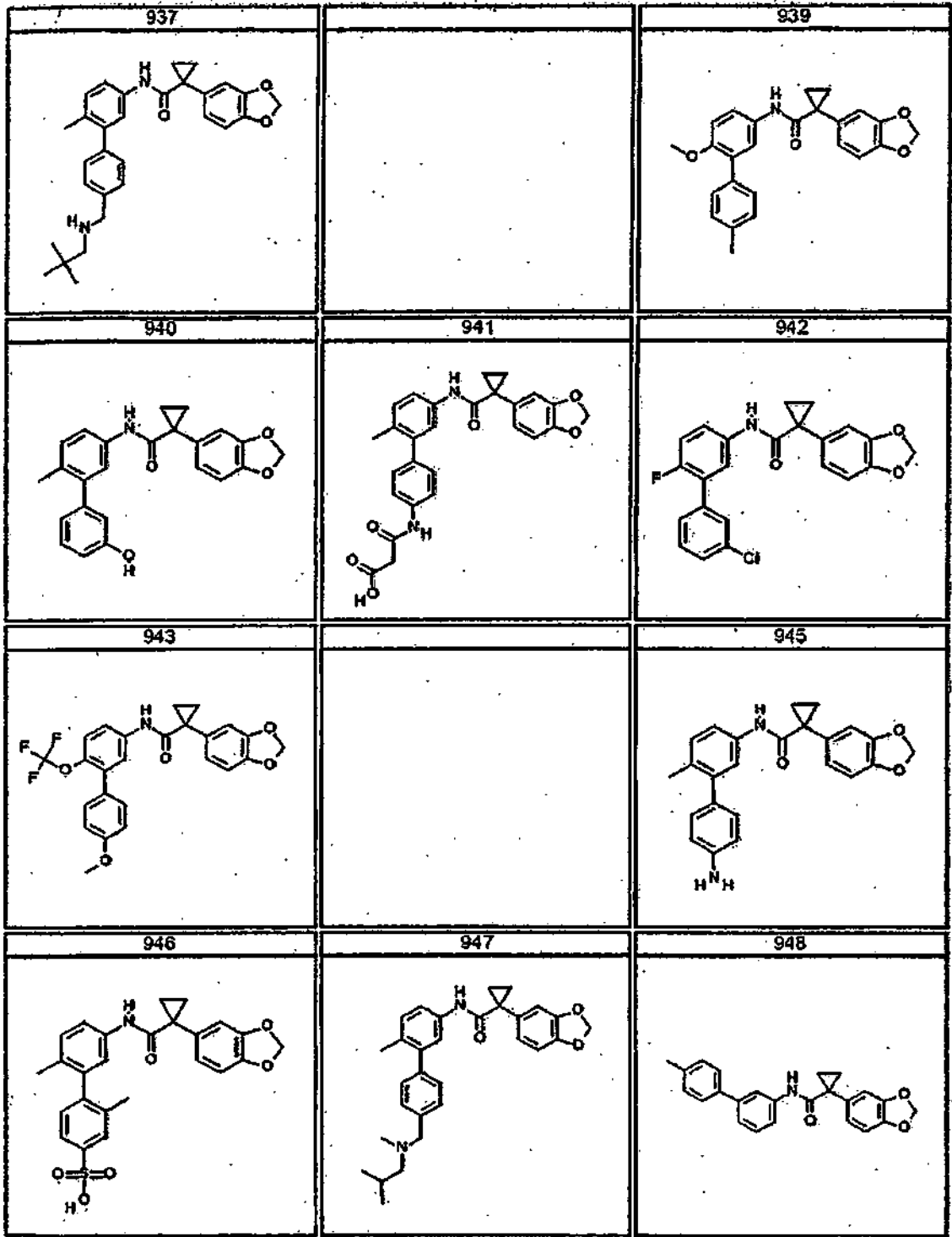


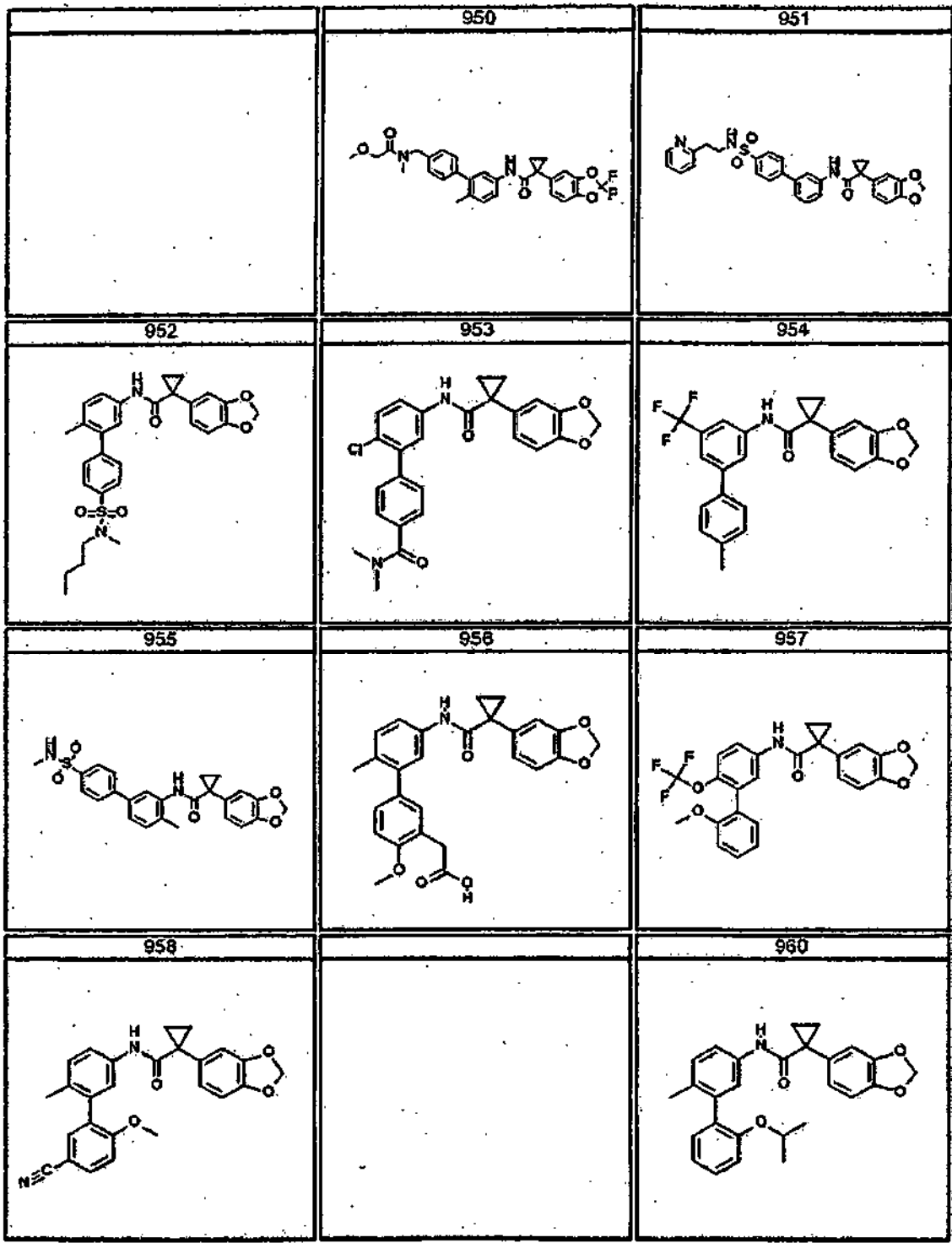


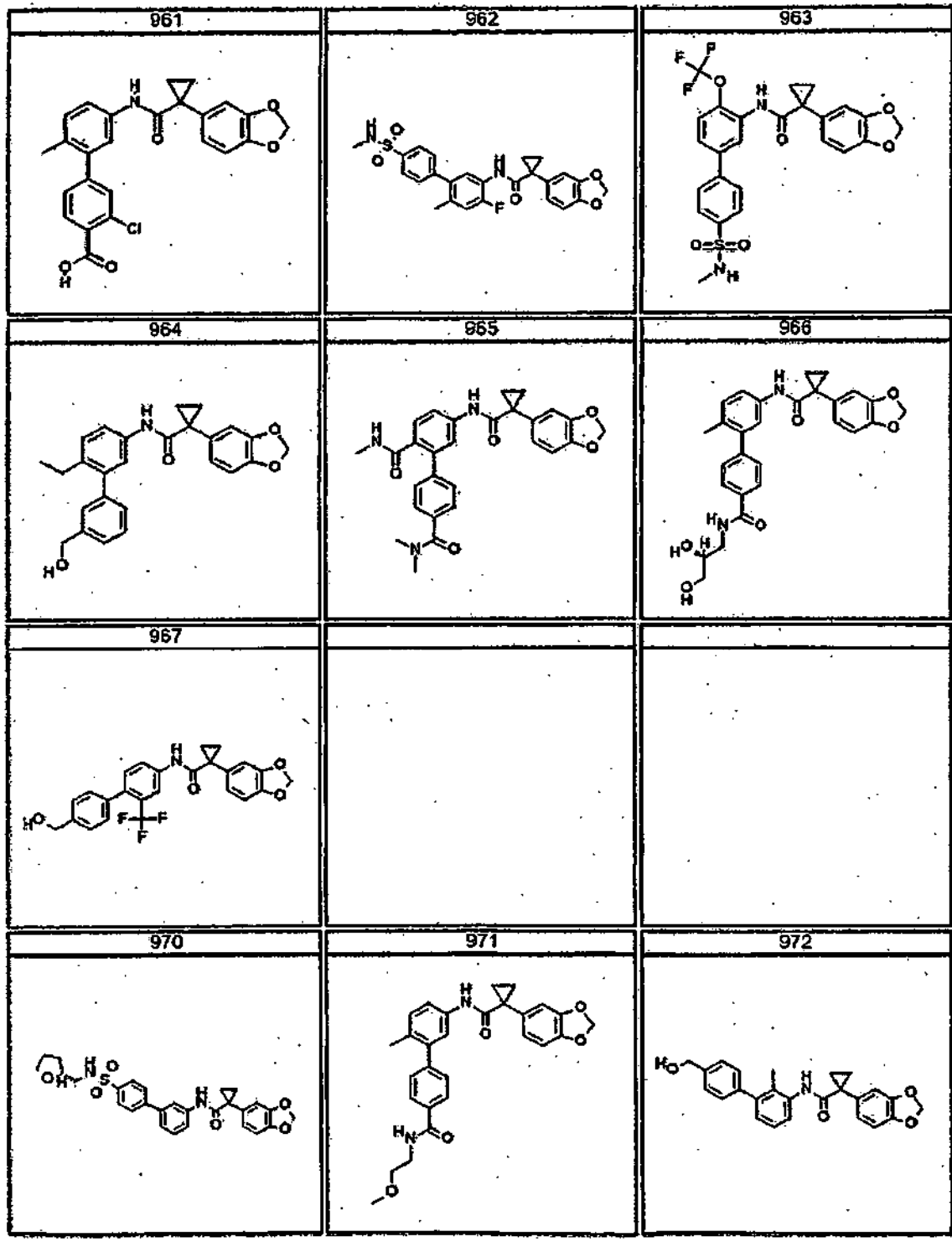


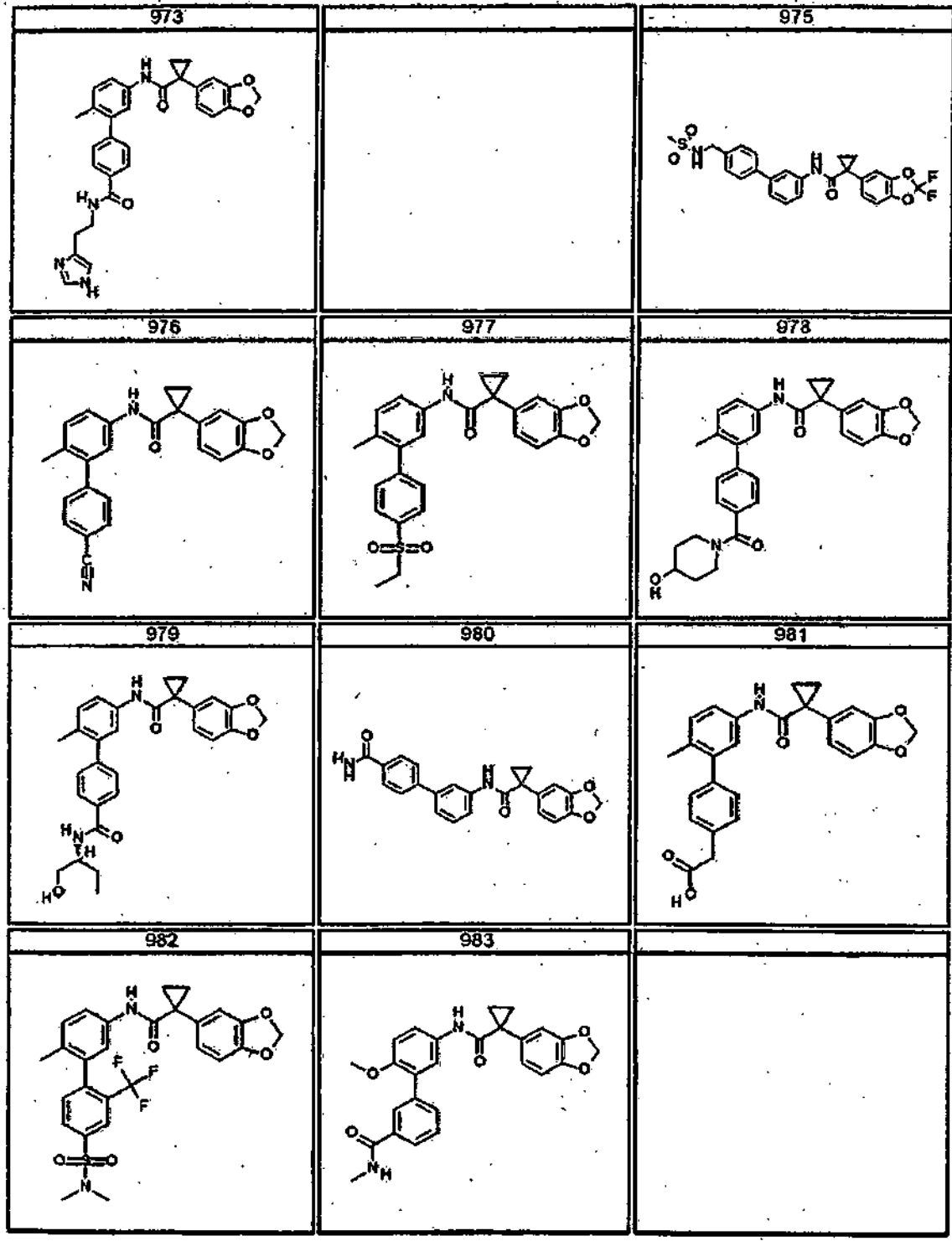


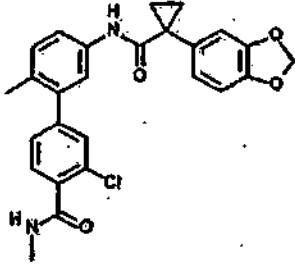
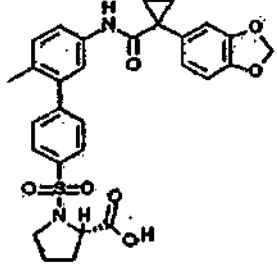
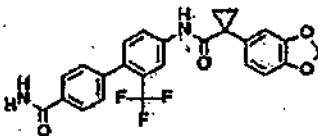
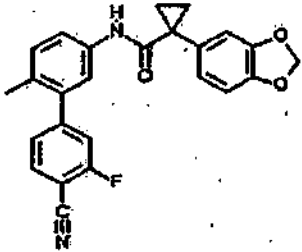
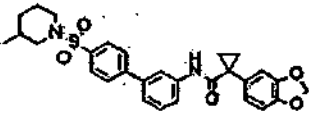
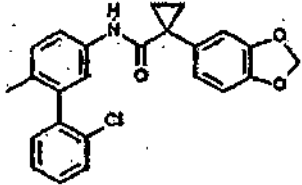
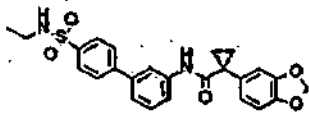


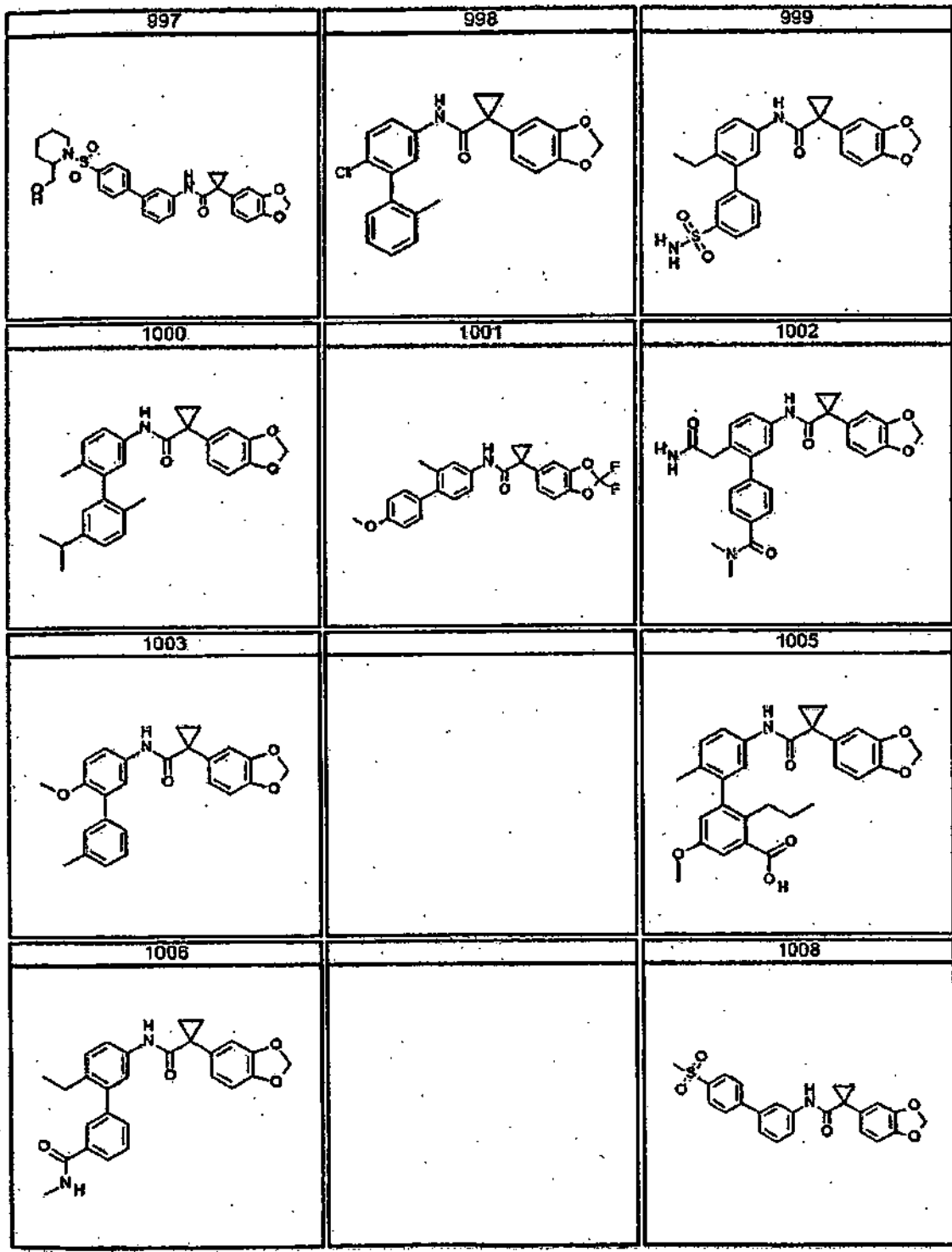


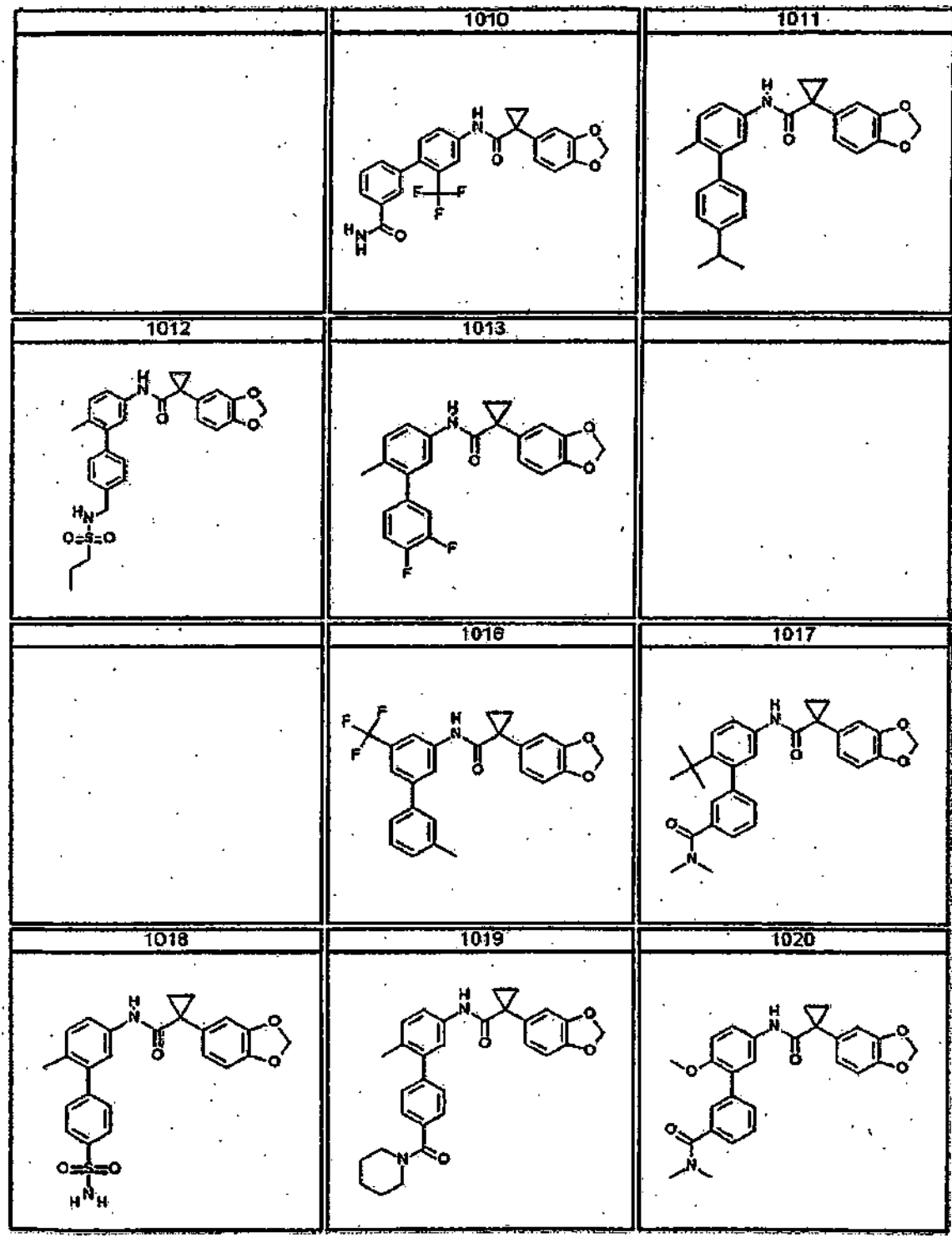




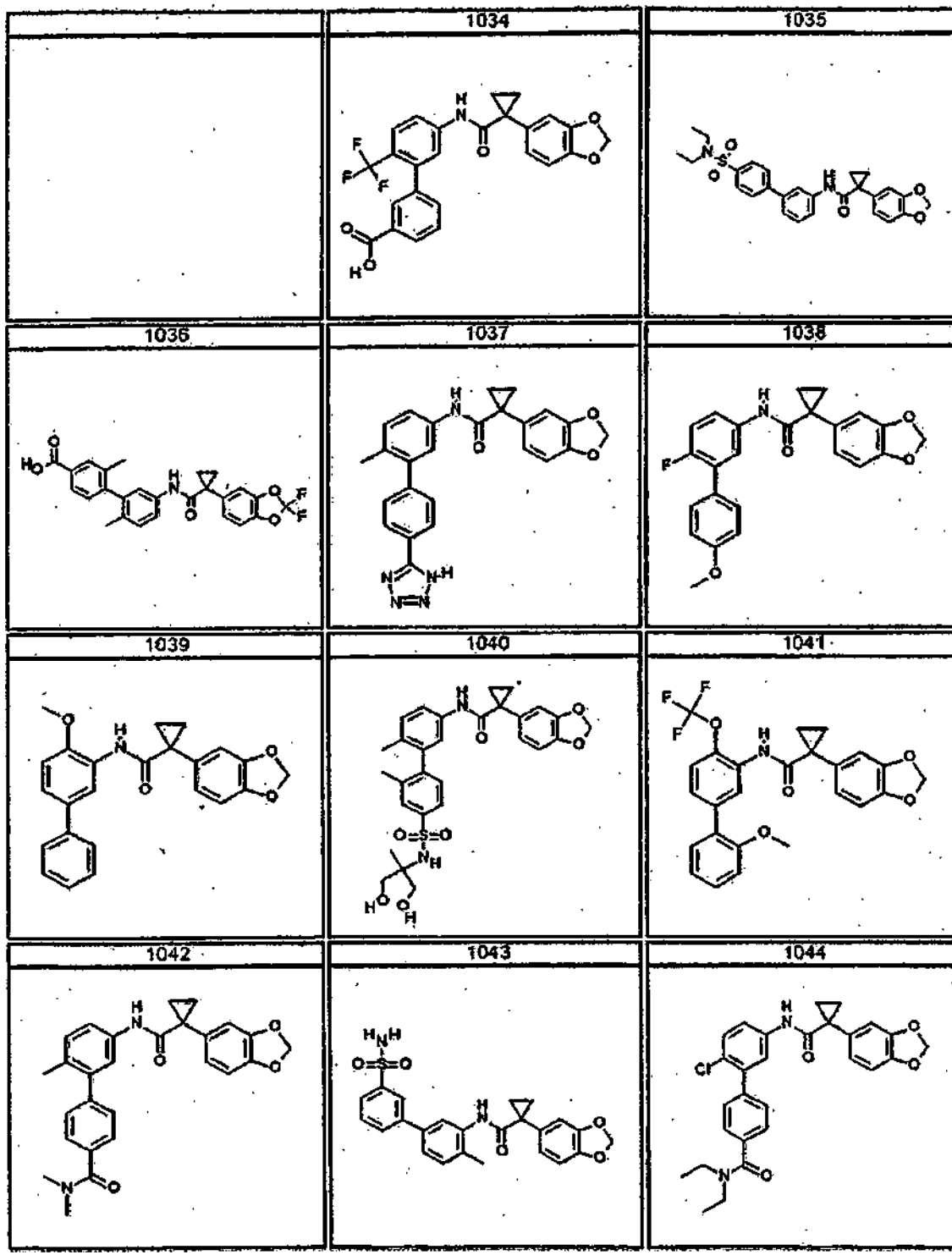


<p style="text-align: center;">985</p> 	<p style="text-align: center;">986</p> 	
<p style="text-align: center;">988</p> 	<p style="text-align: center;">989</p> 	
	<p style="text-align: center;">992</p> 	<p style="text-align: center;">993</p> 
<p style="text-align: center;">994</p> 		

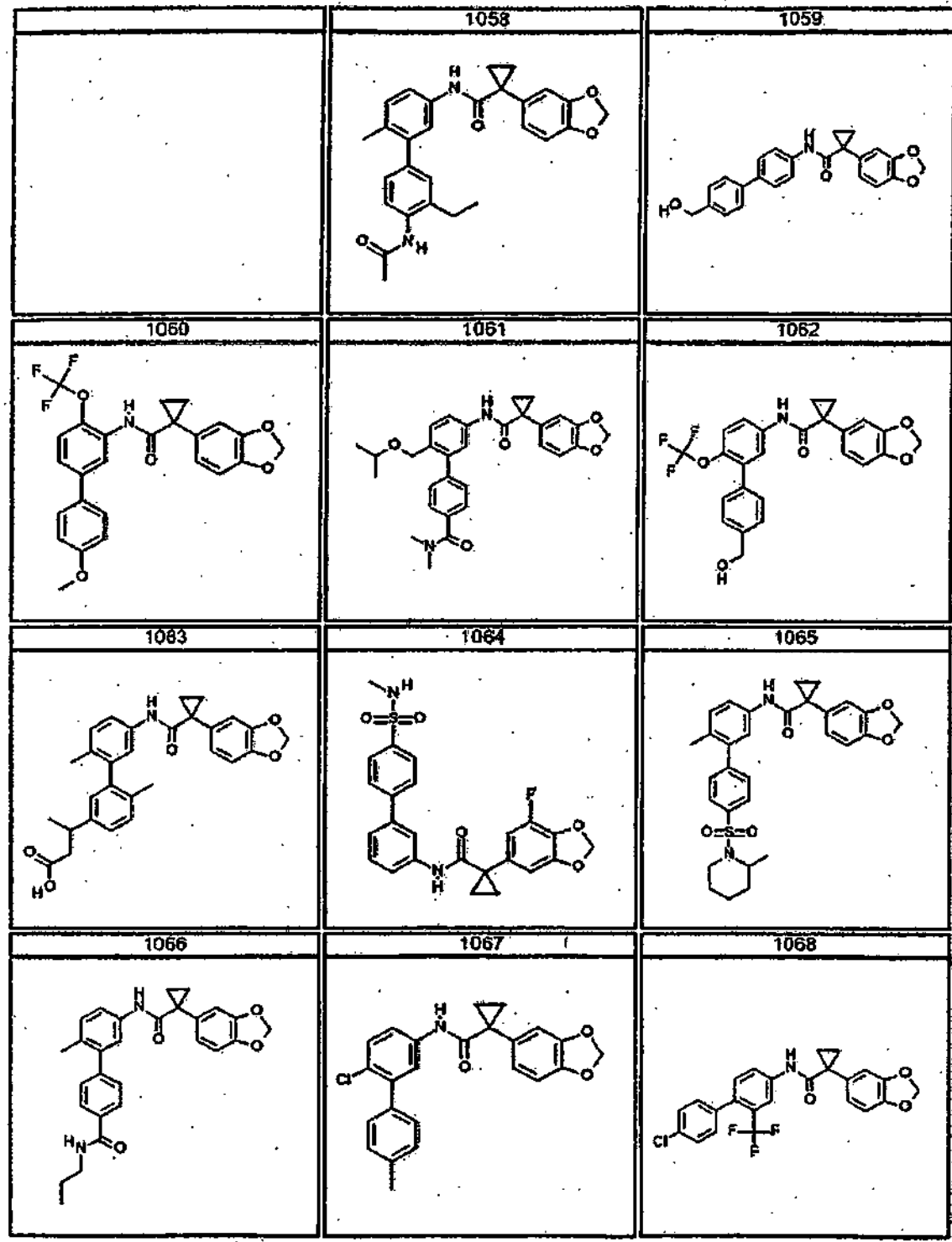


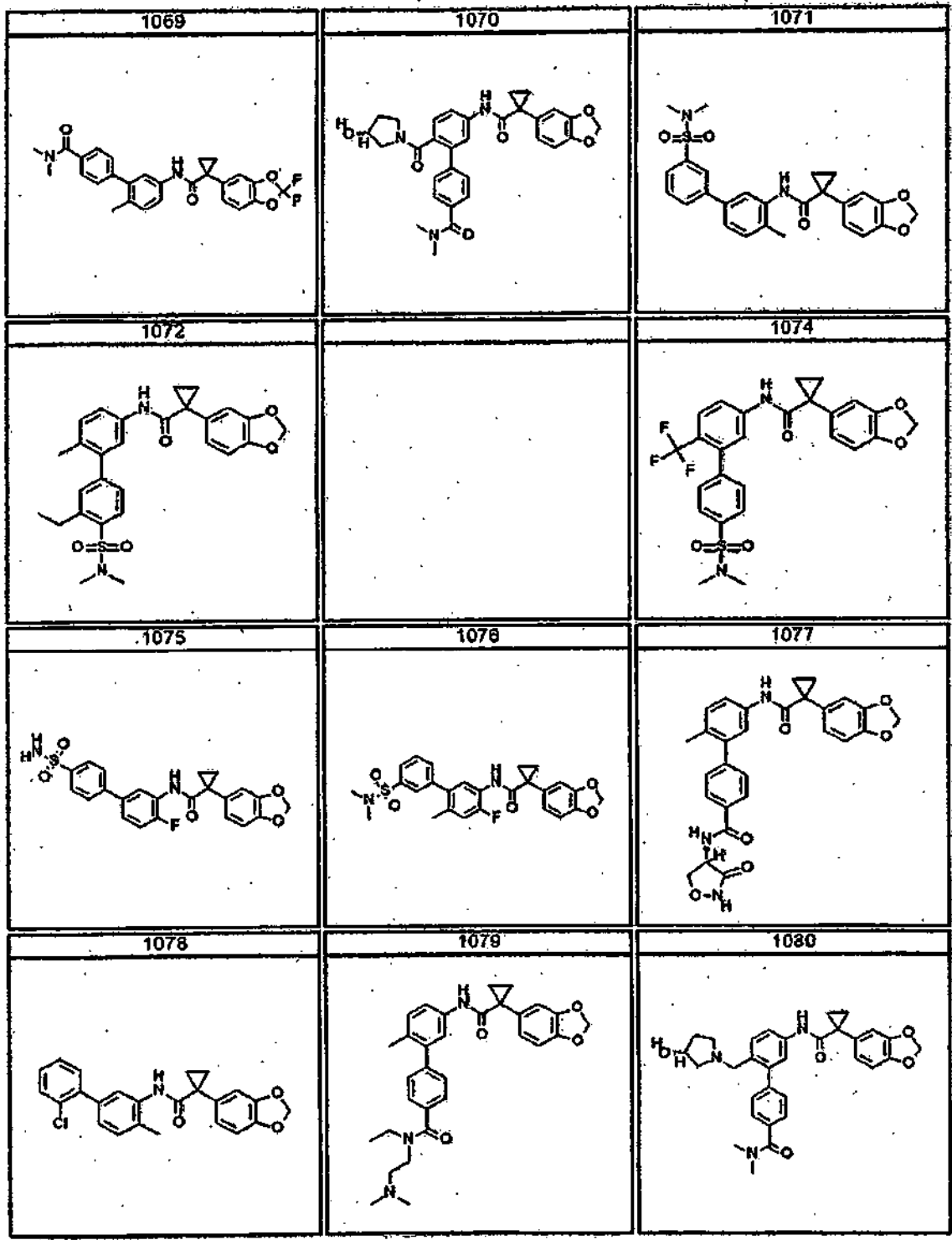


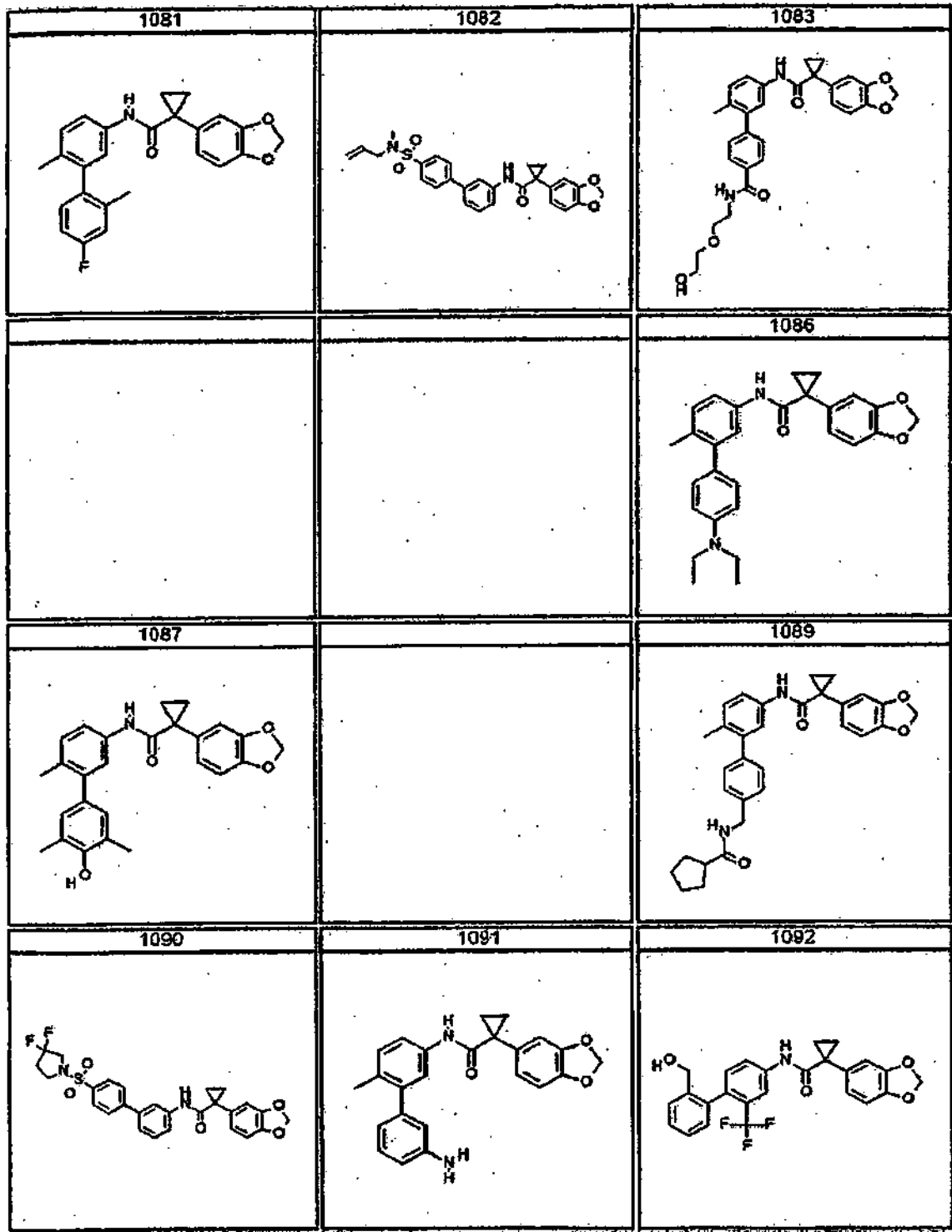
	1022	
1024	1025	1026
1027	1028	1029
1030	1031	1032

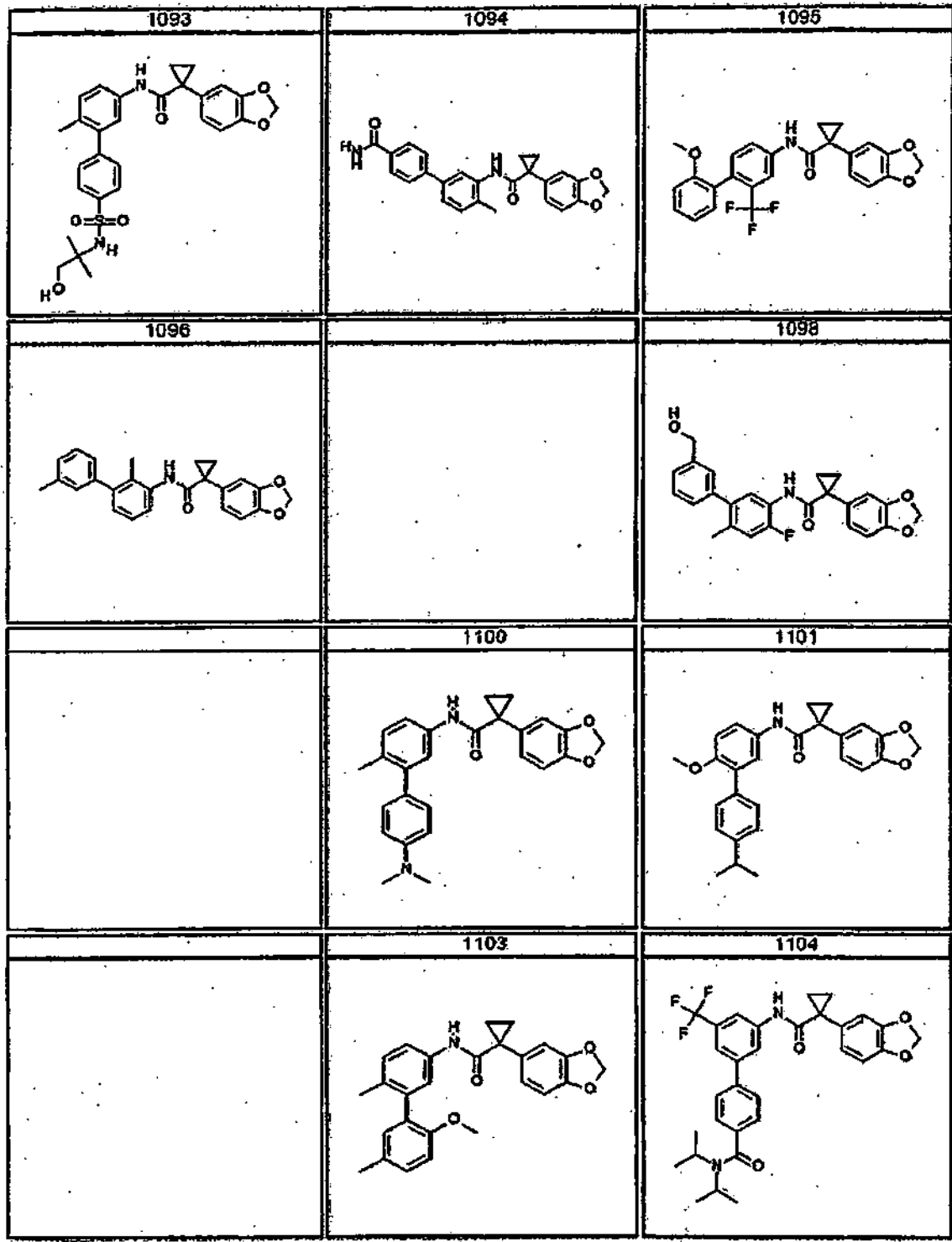


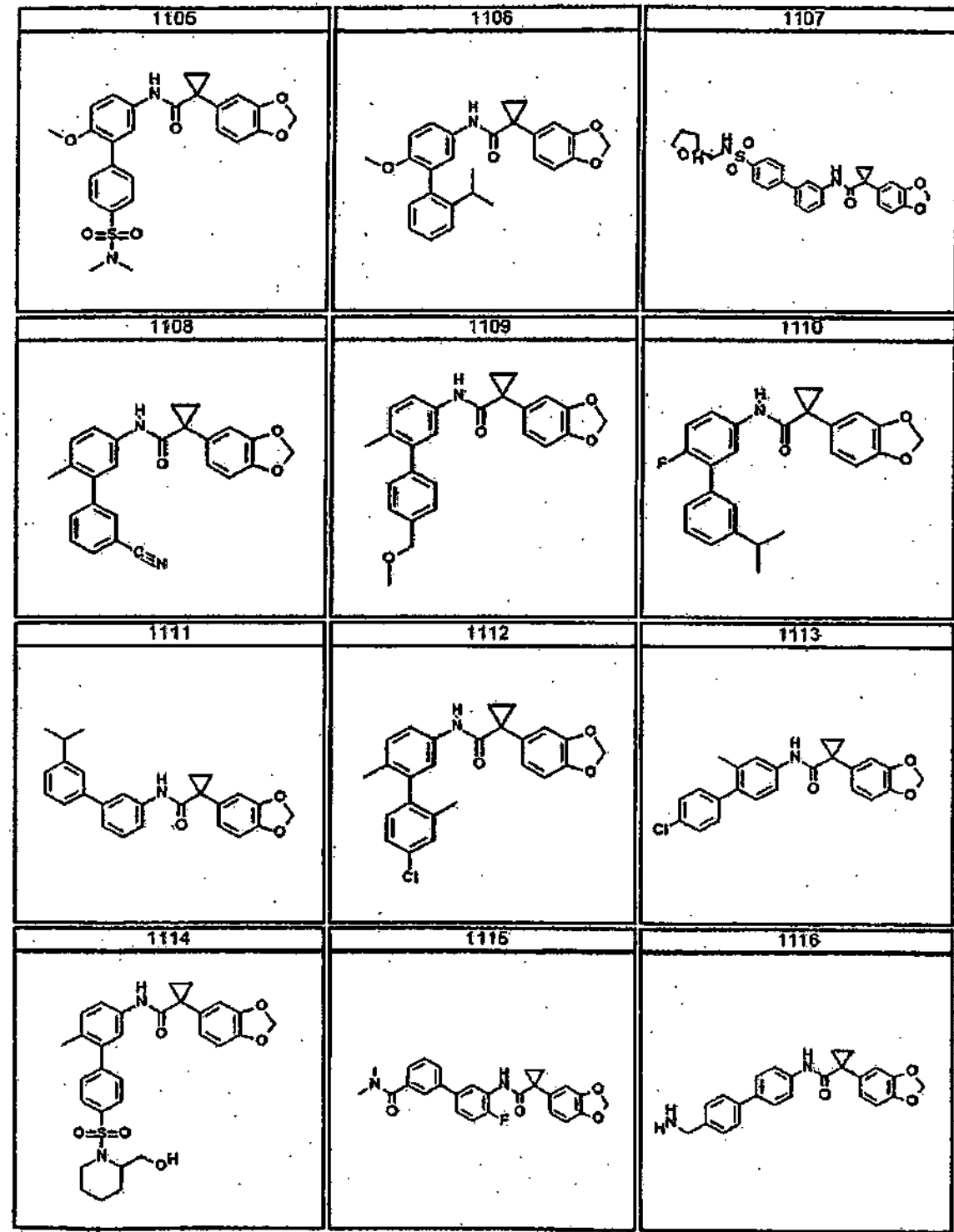
	1046	
1048	1049	1050
1051		1053
1054	1055	1066

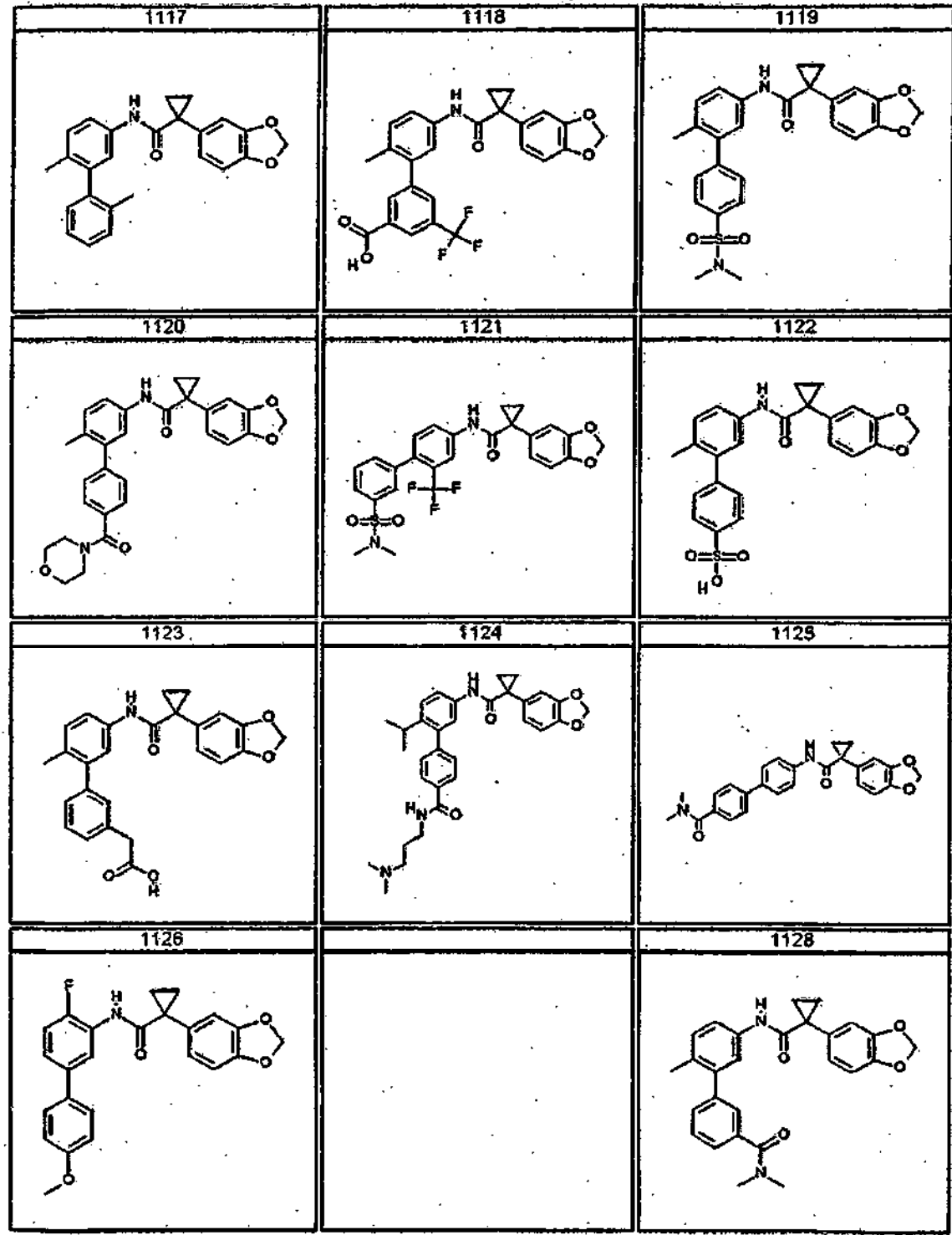


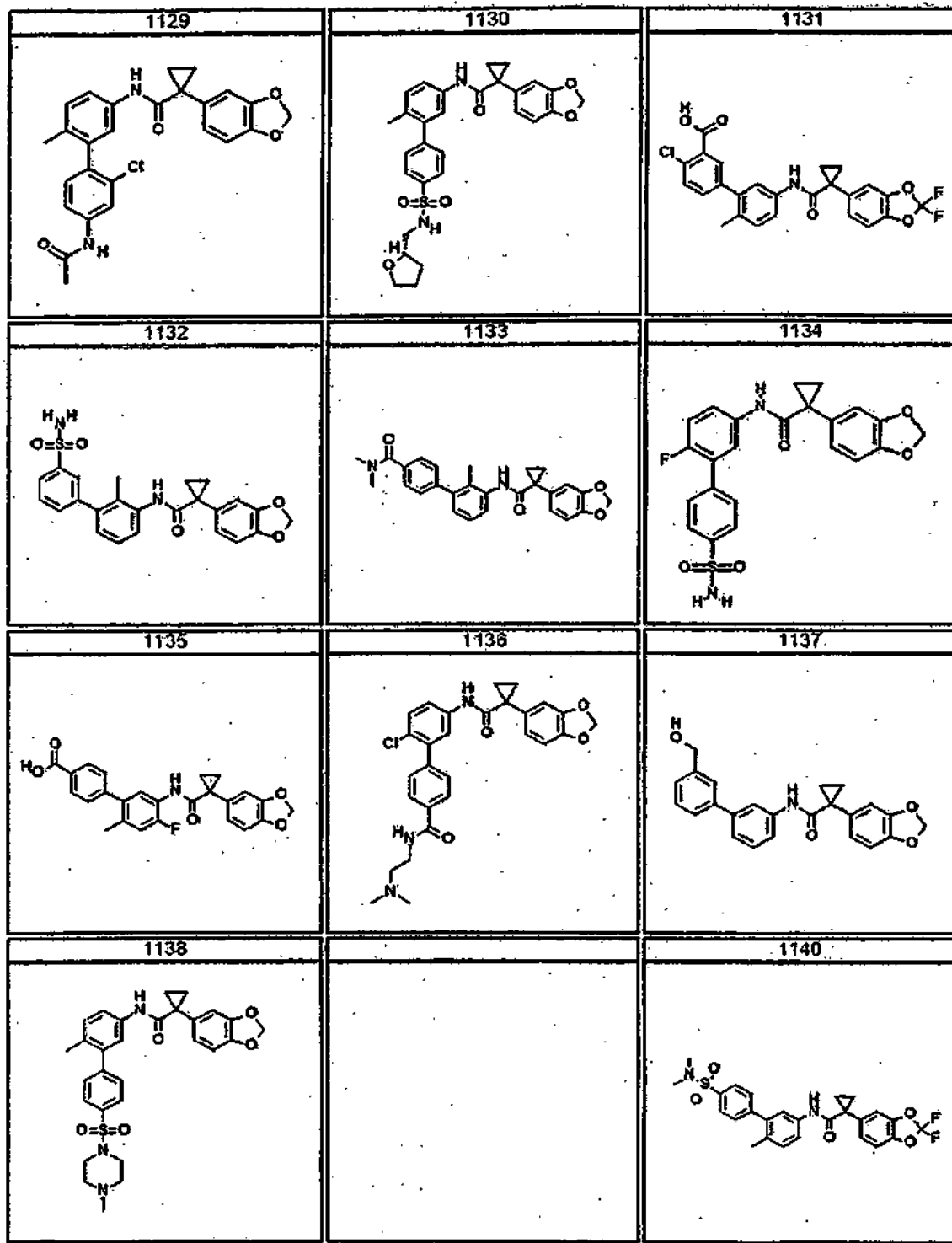


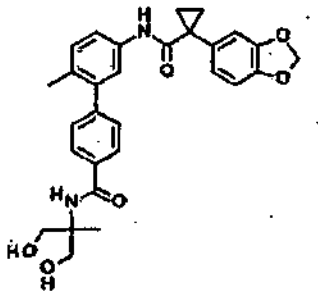
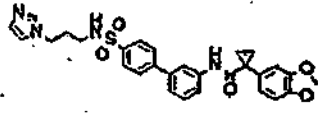
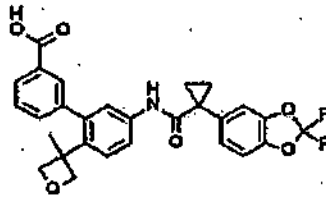
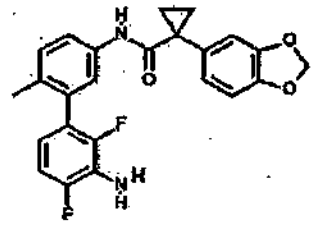
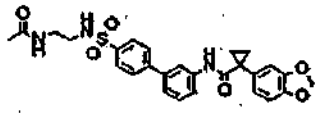
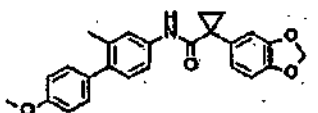
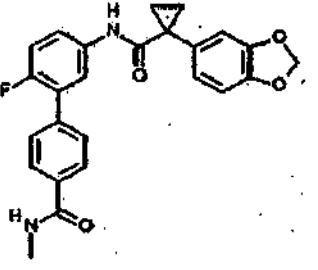
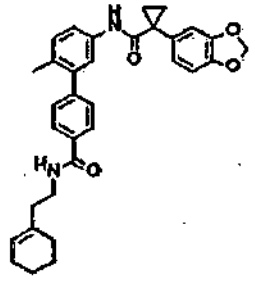
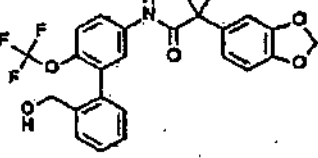


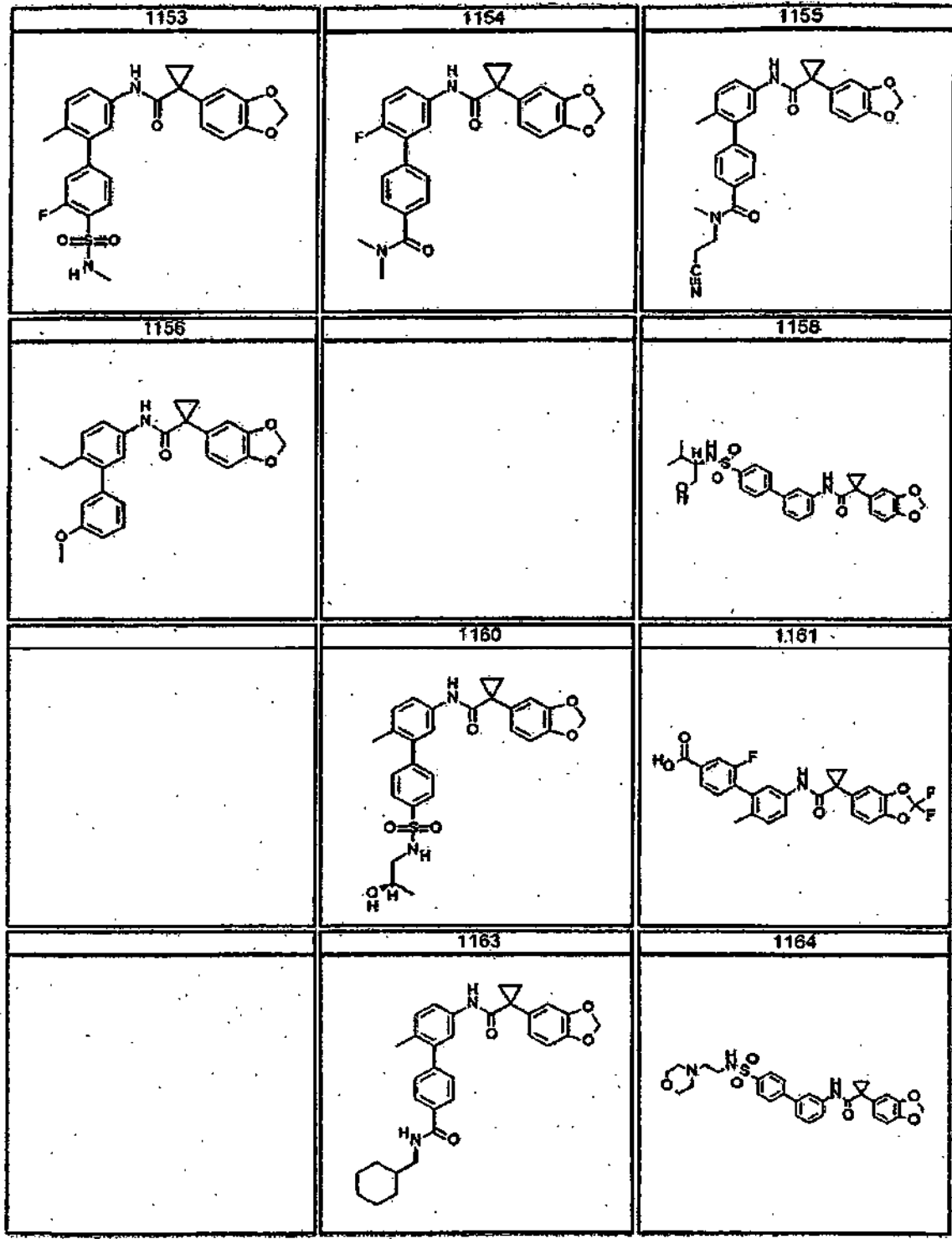


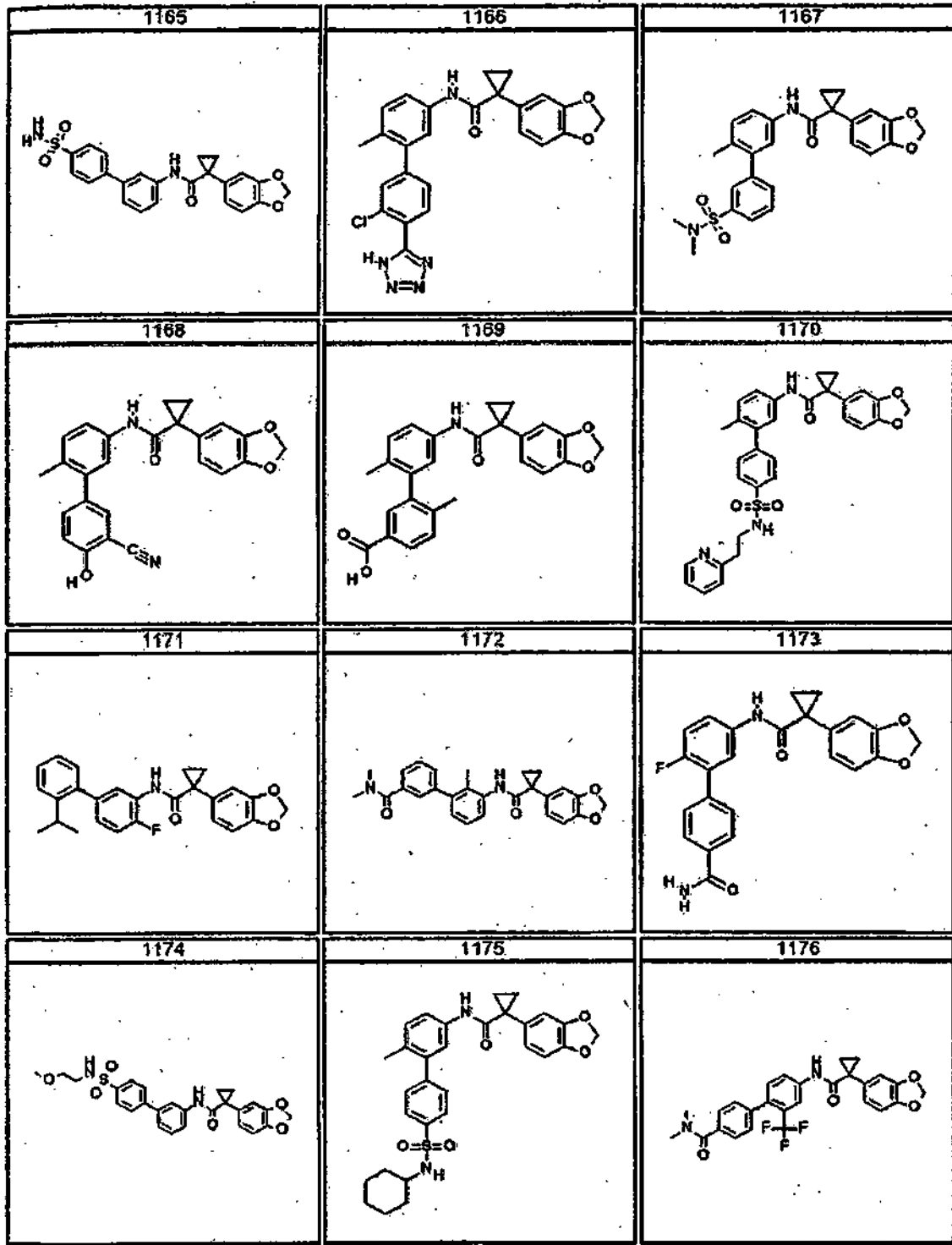


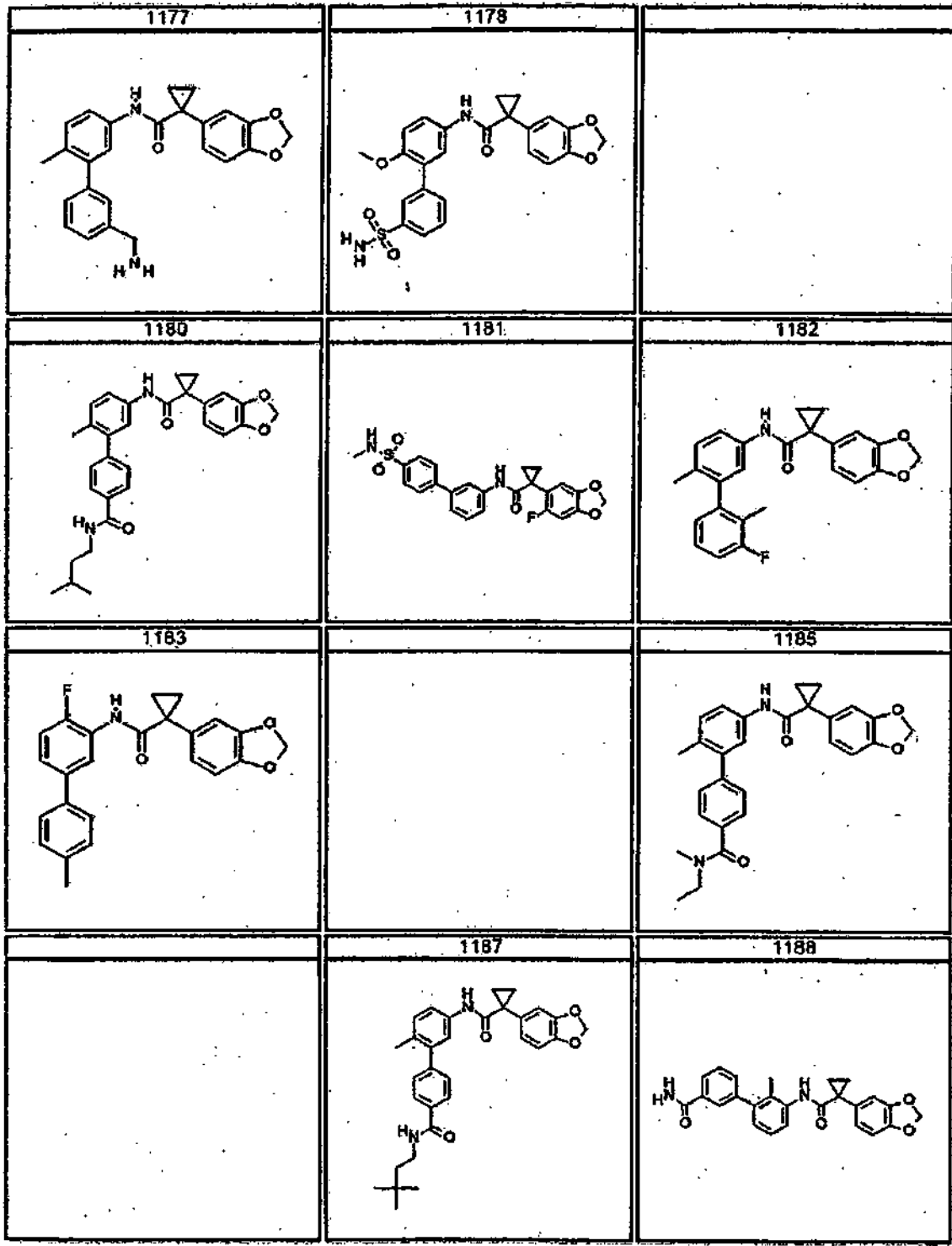


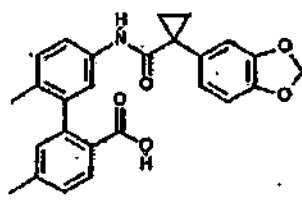
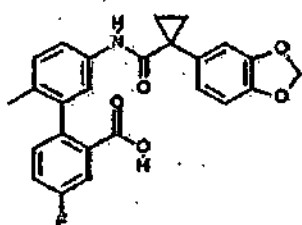
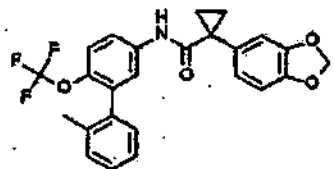
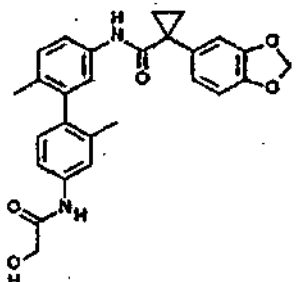
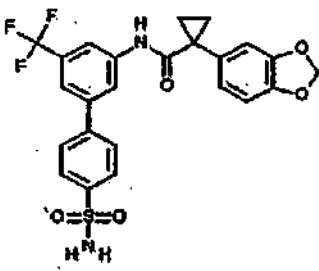
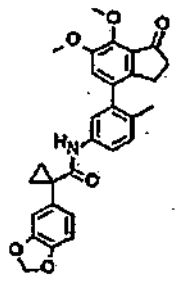
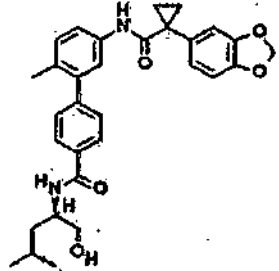
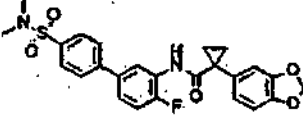
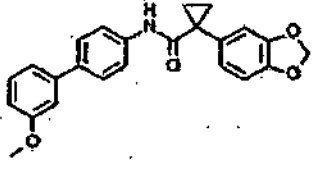


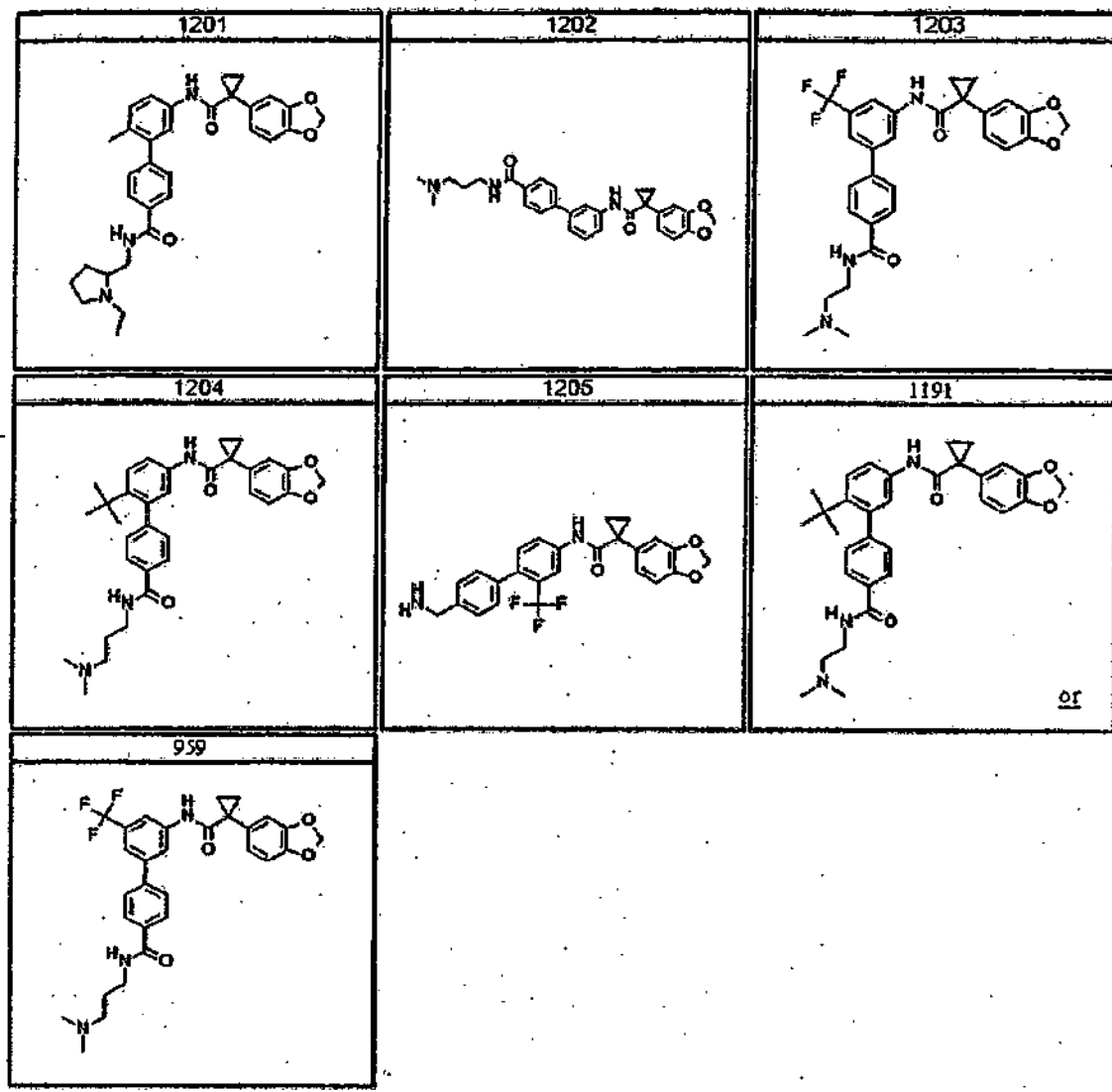
<p>1141</p> 		<p>1143</p> 
	<p>1145</p> 	<p>1146</p> 
<p>1147</p> 	<p>1148</p> 	<p>1149</p> 
<p>1150</p> 		<p>1162</p> 







<p>1189</p> 		
<p>1192</p> 		<p>1194</p> 
<p>1195</p> 	<p>1196</p> 	<p>1197</p> 
<p>1198</p> 	<p>1199</p> 	<p>1200</p> 

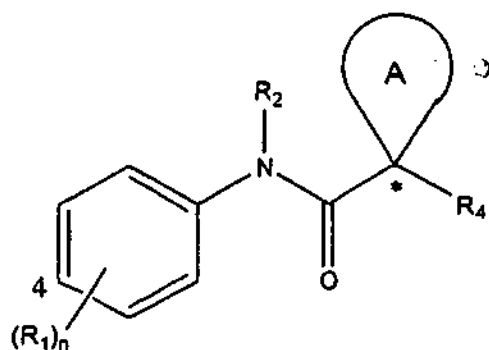


32. Una composición farmacéutica que comprende:

- (i) un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-67; y
- (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 33. La composición de la reivindicación 32 que opcionalmente comprende adicionalmente un agente mucolítico, un broncodilatador, un antibiótico, un agente antiinfeccioso, un agente antiinflamatorio, un modulador de CFTR, o un agente nutricional.

34. Un procedimiento in vitro de modulación de la actividad del transportador ABC que comprende la etapa de poner en contacto dicho transportador ABC con un compuesto de fórmula (I):



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Cada R_1 es independientemente un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalifático de C_{3-10} miembros opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, carboxi, amido, amino, halo, o hidroxilo, con la condición de que al menos un R_1 sea un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido y dicho R_1 esté unido a la posición 3 o 4 del anillo de fenilo;

Cada R_2 es hidrógeno, un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

El anillo A es un cicloalifático opcionalmente sustituido o un heterocicloalifático opcionalmente sustituido en el que los átomos del anillo A adyacentes a C^* son átomos de carbono, y dicho anillo A está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes;

Cada R_4 es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

Cada n es 1, 2, 3, 4 o 5.

35. El procedimiento de la reivindicación 34, en el que el transportador ABC es CFTR.

36. Uso en un procedimiento para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad en un paciente, en el que dicha enfermedad está seleccionada entre fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, tales como la deficiencia de proteína C, Angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, Quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades del almacenamiento lisosomal, tales como la enfermedad de célula I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, Diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG de tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, Diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, distrofia dentatorrubro pálido-louisiana y miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, tales como la enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob (debida a un defecto en el procesamiento de la proteína priónica), enfermedad de Fabry, síndrome de Straüssler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, o Síndrome de Sjögren, compuesto de fórmula I, De acuerdo con la reivindicación 1. >

37. Un kit para uso en la medida de la actividad de un transportador ABC o de un fragmento del mismo en una muestra biológica *in vitro* o *in vivo*, que comprende:

(i) una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1-37; y

(ii) instrucciones para:

- a) poner en contacto la composición con la muestra biológica; y
- b) medir la actividad de dicho transportador ABC o de un fragmento del mismo.

38. El kit de la reivindicación 37, que adicionalmente comprende instrucciones para

- a) poner en contacto una composición adicional con la muestra biológica;
- b) medir la actividad de dicho transportador ABC o de un fragmento del mismo en presencia de dicho compuesto adicional; y
- c) comparar la actividad del transportador ABC en presencia del compuesto adicional con la densidad del

transportador ABC en presencia de una composición de fórmula (I).

39. El kit de la reivindicación 37, en el que el kit se usa para medir la densidad del CFTR.