(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 445 442**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2008** **E 08830930 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013** **EP 2201010**

(54) Título: **Moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística**

(30) Prioridad:

14.09.2007 US 972599 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.03.2014

(73) Titular/es:

VERTEX PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
50 Northern Avenue
Boston, MA 02210, US

(72) Inventor/es:

BINCH, HAYLEY;
GROOTENHUIS, PETER D.J.;
HADIDA RUAH, SARA S.;
ZHOU, JINGLAN;
HAZLEWOOD, ANNA y
FANNING, LEV T.D.

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 445 442 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

Moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística ("CFTR"), a composiciones de los mismos y a métodos con los mismos. La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por el CFTR.

Antecedentes de la invención

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

Los transportadores ABC regulan una variedad de importantes papeles fisiológicos dentro del organismo y proporcionan una defensa frente a compuestos ambientales dañinos. Debido a esto, representan posibles dianas farmacológicas importantes para el tratamiento de enfermedades asociadas con los defectos en el transportador, la prevención del transporte de fármacos fuera de la célula diana y la intervención en otras enfermedades en las que la modulación de la actividad de los transportadores ABC pueda ser beneficiosa

Un miembro de la familia de los transportadores ABC asociado comúnmente con la enfermedad es el canal de aniones mediado por AMPc/ATP, CFTR. El CFTR se expresa en una variedad de tipos celulares, incluyendo células de epitelios secretores y de absorción, en las que regula el flujo de aniones a través de la membrana, así como la actividad de otros canales iónicos y proteínas. En las células epiteliales, el funcionamiento normal del CFTR es fundamental para el mantenimiento del transporte de los electrolitos por todo el organismo, incluyendo el tejido respiratorio y digestivo. El CFTR se compone de aproximadamente 1.480 aminoácidos que codifican una proteína formada por una repetición en tándem de dominios transmembrana, conteniendo cada uno de ellos seis hélices transmembrana y un 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 el tránsito celular.

El gen que codifica el CFTR se ha identificado y secuenciado (Véase Gregory, R. J. *et al.,* (1990) N*ature* 347: 382-386; Rich, D. P. *et al.,* (1990) N*ature* 347: 358-362), (Riordan, J. R. *et al.,* (1989) *Science* 245:1066-1073). Un defecto en este gen causa mutaciones en el CFTR que provocan fibrosis quística (“FQ”), la enfermedad genética mortal más común en seres humanos. La fibrosis quística afecta a aproximadamente uno de cada 2.500 niños en Estados Unidos. Dentro de la población estadounidense general, hasta 10 millones de personas portan una sola copia del gen defectuoso sin efectos patológicos evidentes. Por el contrario, los individuos con dos copias del gen asociado a la FQ padecen los efectos debilitantes y mortales de la fibrosis quística, incluyendo la enfermedad pulmonar crónica.

En los pacientes con fibrosis quística, las mutaciones en el CFTR expresado endógenamente en los epitelios respiratorios conducen a una reducción de la secreción apical de aniones que causa un desequilibrio en el transporte de iones y fluido. La disminución resultante en el transporte de aniones contribuye a un aumento de la acumulación de moco en el pulmón y a las infecciones microbianas acompañantes que, en ultima instancia, provocan la muerte en los pacientes con FQ. Además de la enfermedad respiratoria, los pacientes con FQ padecen normalmente problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, si se deja sin tratar, provocan la muerte. Además, la mayoría de los hombres con fibrosis quística son infértiles, habiendo una disminución de la fertilidad entre las mujeres con fibrosis quística. Al contrario que los graves efectos producidos por las dos copias del gen asociado a la fibrosis quística, los individuos con una sola copia del gen asociado a la FQ presentan una mayor resistencia al cólera y a la deshidratación como consecuencia de la diarrea - lo que quizás explique la frecuencia relativamente elevada del gen de la FQ dentro de la población.

El análisis de secuencia del gen de CFTR de los cromosomas de la FQ ha revelado una variedad de mutaciones causantes de la enfermedad (Cutting, G. R. *et al.,* (1990) N*ature* 346: 366-369; Dean, M. *et al.,* (1990) *Cell* 61: 863:870; y Kerem, B-S. *et al.,* (1989) *Science* 245:1073-1080; Kerem, B-S *et al*., (1990) *Proc.* N*atl. Acad. Sci.* EE.UU. 87:8447-8451). Hasta la fecha, se han identificado más de 1.000 mutaciones causantes de la enfermedad en el gen de la fibrosis quística (http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/). La mutación más frecuente es una eliminación de la fenilalanina de la posición 508 de la secuencia de aminoácidos del CFTR, y se denomina comúnmente ΔF508-CFTR. Esta mutación aparece en aproximadamente el 70 % de los casos de fibrosis quística y está asociada con

una enfermedad grave.

La eliminación del resto 508 de ΔF508-CFTR impide que la proteína naciente se pliegue correctamente. Esto produce la incapacidad de la proteína mutante para salir del RE y transitar hacia la membrana plasmática. Como resultado de ello, el número de canales presentes en la membrana es bastante menor del observado en las células que expresan CFTR de tipo silvestre. Además de la alteración del tránsito, la mutación produce una apertura y un cierre defectuosos de los canales. En conjunto, el número reducido de canales en la membrana, y la apertura y cierre defectuosos conducen a una reducción del transporte de los aniones a través de los epitelios, que conduce a un transporte defectuoso de iones y fluidos. (Quinton, P. M. (1990), *FASEB J.* 4: 2709-2727). Sin embargo, los estudios han demostrado que los números reducidos de ΔF508-CFTR en la membrana son funcionales, aunque menos que el CFTR de tipo silvestre. (Dalemans *et al.,* (1991), N*ature Lond.* 354: 526-528; Denning *et al., supra*; Pasyk y Foskett (1995), *J. Cell. Biochem.* 270: 12347-50). Además de ΔF508-CFTR, otras mutaciones causantes de enfermedad en el CFTR que producen un tránsito, una síntesis y/o una apertura y un cierre defectuosos de los canales se podrían supra- o infrarregular para alterar la secreción de aniones y modificar la progresión de la enfermedad y/o su gravedad.

Aunque el CFTR transporta una variedad de moléculas además de aniones, es evidente que este papel (el transporte de aniones) representa un elemento en un importante mecanismo de transporte de iones y agua a través del epitelio. Los otros elementos incluyen el canal de Na^+ epitelial, ENaC, el cotransportador de $Na^+/2Cl^-/K^+$, 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.

Estos elementos trabajan conjuntamente 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 mediante la actividad coordinada del 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 del cloruro desde el lado luminal conduce a la acumulación del cloruro intracelular, que después puede abandonar pasivamente la célula a través de los canales del Cl^-, produciendo un transporte vectorial. La disposición del cotransportador de $Na^+/2Cl^-/K^+$, 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 del cloruro mediante CFTR en el lado luminal. Debido a que el agua probablemente nunca se transporta activamente por sí misma, su flujo a través de los epitelios depende de diminutos gradientes osmóticos transepiteliales generados por el flujo masivo del sodio y cloruro.

Además de la fibrosis quística, la modulación de la actividad de 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 CFTR. Estas incluyen, pero sin limitación, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco y el síndrome de Sjögren. La EPOC se caracteriza por una limitación del flujo de aire que es progresiva y no totalmente reversible. La limitación del flujo de aire se debe a una hipersecreción de moco, enfisema y bronquiolitis. Los activadores del CFTR de tipo silvestre o mutante ofrecen un tratamiento potencial de la hipersecreción de moco y del aclaramiento mucociliar alterado que es común en la EPOC. En concreto, el aumento de la secreción de aniones a través de CFTR puede facilitar el transporte de fluido hacia el líquido de la superficie de las vías respiratorias para hidratar el moco y optimizar la viscosidad del fluido periciliar. Esto conduciría a un aumento del aclaramiento mucociliar y a una reducción de los síntomas asociados con la EPOC. La enfermedad del ojo seco se caracteriza por una disminución en la producción acuosa de la lágrima y 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 aumentaría el transporte de fluido 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 las glándulas productoras de humedad de 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 enfermedad está causada por un transito de proteínas defectuoso, para la que las opciones de tratamiento son limitadas. Los moduladores de la actividad de CFTR pueden hidratar los diversos órganos afectados por la enfermedad y ayudar a elevar los síntomas asociados.

Como se ha analizado anteriormente, se cree que la eliminación del resto 508 de ΔF508-CFTR impide que la proteína naciente se pliegue correctamente, generando la incapacidad de esta proteína mutante para salir del RE y transitar hacia la membrana plasmática. Como resultado de ello, hay cantidades insuficientes de la proteína madura en la membrana plasmática, y el transporte del cloruro dentro de los tejidos epiteliales se reduce significativamente. De hecho, se ha demostrado que este fenómeno celular de procesamiento defectuoso del RE de los transportadores ABC por la maquinaria del RE es la base subyacente, no solo de la enfermedad de la FQ, sino de una amplia variedad de otras enfermedades aisladas y hereditarias. Los dos modos en los que la maquinaria del RE puede funcionar erróneamente son bien mediante la perdida del acoplamiento a la exportación del RE de las proteínas

conduciendo a su degradación, o mediante la acumulación en el RE de estas proteínas defectuosas/plegadas erróneamente (Aridor M, *et al.,* N*ature Med.*, 5(7), pág. 745-751 (1999); Shastry, B. S., *et al.,* N*eurochem. International*, 43, pág. 1-7 (2003); Rutishauser, J., *et al., Swiss Med Wkly,* 132, pág. 211-222 (2002); Morello, J. P. *et al., TIPS*, 21, pág. 466-469 (2000); Bross P., *et al., Human Mut.*, 14, pág. 186-198 (1999)). Las enfermedades asociadas con la primera clase de funcionamiento erróneo del RE son la fibrosis quística (debida a ΔF508-CFTR plegado erróneamente, como se ha analizado anteriormente), el enfisema hereditario (debido a a1-antitripsina; variantes no Piz), la hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinolisis tales como la deficiencia de proteína C, el 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 l/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis (debida a enzimas del procesamiento lisosomal), Sandhof/Tay-Sachs (debida a β-hexosaminidasa), Crigler-Najjar de tipo II (debida a la UDP-glucuronil-sialic-transferasa), poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus (debida al receptor de insulina), enanismo de Laron (debido al receptor de hormona del crecimiento), deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario (debido a la hormona preproparatiroidea), melanoma (debido a tirosinasa). Las enfermedades asociadas con la ultima clase de funcionamiento erróneo del RE son glucanosis CDG de tipo 1, enfisema hereditario (debido a la α1-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 α1-antiquimiotripsina), diabetes insípida (DI), DI neurofiseal (debida a la hormona vasopresina/receptor V2), DI nefrogénica (debida a la acuaporina II), síndrome de Charcot-Marie Tooth (debido a la proteína de mielina periférica 22), enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer (debida a la βAPP y a las presenilinas), 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, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiformes, tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debida a un defecto en el procesamiento de la proteína priónica), enfermedad de Fabry (debida a la α-galactosidasa A lisosomal), síndrome de Straussler-Scheinker (debido al procesamiento defectuoso de Prp).

Además de la sobrerregulación de la actividad de CFTR, la reducción de la secreción de aniones por parte de los moduladores del CFTR puede ser beneficiosa para el tratamiento de diarreas secretoras, en las que el transporte de agua epitelial aumenta espectacularmente como resultado del transporte de cloruros activado por los secretores. El mecanismo implica la elevación del AMPc y la estimulación del CFTR.

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

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

Las diarreas secretoras también son una afección peligrosa en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica. Dieciséis millones de personas que viajan a países en vías de desarrollo procedentes de naciones industrializadas desarrollan diarrea cada año, variando la gravedad y el número de casos de diarrea en función del país y de la zona del desplazamiento.

La diarrea en animales de granja y mascotas tales como vacas, cerdos y caballos, ovejas, cabras, gatos y perros, también conocida como diarrea neonatal, es una causa principal de muerte en estos animales. La diarrea puede ser el resultado de cualquier transición importante, tal como destete o desplazamiento físico, así como en respuesta a varias infecciones bacterianas y virales y, generalmente, se produce en las primeras pocas horas de vida del animal.

La bacteria causante de diarrea más común es *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), que tiene el antígeno de pili K99. Las causas virales comunes de diarrea incluyen rotavirus y coronavirus. Otros agentes infecciosos incluyen *Cryptosporidium*, *Giardia lamblia* y *Salmonella*, entre otros.

Los síntomas de infección rotaviral incluyen la excreción de heces acuosas, deshidratación y debilidad. Los coronavirus causan una enfermedad más grave en los animales recién nacidos y tienen una mayor tasa de mortalidad que la infección rotaviral. A menudo, sin embargo, un animal joven se puede infectar con más de un virus o con una combinación de microorganismos virales y bacterianos al mismo tiempo. Esto aumenta enormemente la gravedad de la enfermedad. El documento WO 2007/075901 desvela derivados de 2-aminocarbonil-4-oxo-quinolina como moduladores del CFTR.

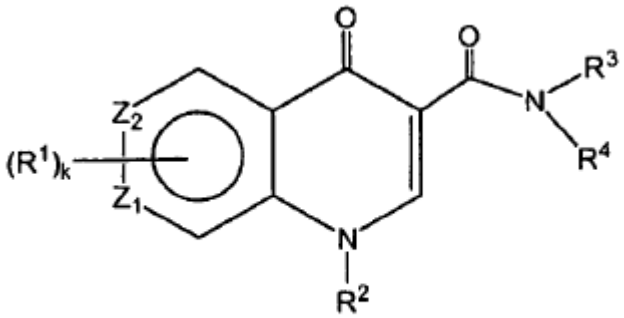
Por consiguiente, existe la necesidad de moduladores de la actividad de CFTR, y composiciones de los mismos, que se puedan usar para modular la actividad del CFTR en la membrana celular de un mamífero.

Existe la necesidad de métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por el CFTR usando dichos moduladores de la actividad de CFTR.

Existe la necesidad de métodos de modulación de la actividad de CFTR en la membrana celular de un mamífero *ex vivo*.

Sumario de la invención

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 de los transportadores ABC. Estos compuestos tienen la fórmula general **I**:



I

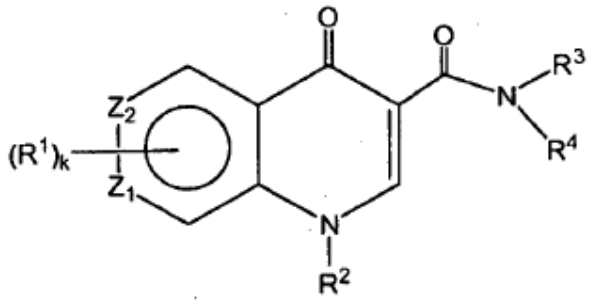
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que R^1, R^2, R^3, R^4, Z_1, Z_2 y k se describen en general, y en las clases y subclases que se presentan más adelante.

Estos compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables son útiles para tratar o reducir la gravedad de una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones, incluyendo, pero sin limitación, fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinolisis 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 enfermedad de células 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 enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiformes tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria, enfermedad de Fabry, síndrome de Straussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco o síndrome de Sjögren.

Descripción detallada de la invención

1. Descripción general de los compuestos de la invención:

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I útiles como moduladores de la actividad de los transportadores ABC:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

R^3 es $-Z^AR^5$, en el que cada Z^A es, de manera independiente, un enlace o una cadena alifática lineal o ramificada C_{1-6} no sustituida, y R^5 es un arilo o un heteroarilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido, o R^5 es un grupo cicloalifático de 3 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 grupos seleccionados, de manera independiente, de entre arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

Cada R^1 es, de manera independiente, $-X-R^A$, en el que cada X es, de manera independiente, un enlace o una cadena alifática lineal o ramificada C_{1-6} no sustituida, en la que hasta dos unidades de carbono de X están reemplazadas opcional e independientemente por -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, $-CO_2-$ -OCO-, $-NR'CO_2-$, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -S-, -SO, $-SO_2-$ -NR'-, $-SO_2NR'-$, $-NR'SO_2-$ o $-NR'SO_2NR'-$ y R^A es, de manera independiente, R', halo, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ o $-OCF_3$. R' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre un grupo alifático C_{1-8}, un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 8 a 12 miembros que tiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de R' se toman junto con el/los átomo/s al/a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3 a 12 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

R^2 es hidrógeno.

R^4 es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-X-R^A$.

Cada Z o Z_2 es, de manera independiente, -CH-, $-CH^1-$ o N, y al menos uno de entre Z o Z_2 es N.

2. Compuestos y definiciones:

Los compuestos de la presente invención incluyen los descritos anteriormente de forma general, y se ilustran más detalladamente mediante las clases, subclases y especies desveladas en el presente documento. Como se usan en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se aplicarán las siguientes definiciones.

La expresión "transportador ABC", como se usa en el presente documento, significa una proteína transportadora de ABC o un fragmento de la misma que comprende al menos un dominio de unión en el que dicha proteína o dicho fragmento de la misma está presente *in vivo* o *in vitro*. La expresión “dominio de unión”, como se usa en el presente documento, significa un dominio del transportador ABC que se puede unir a un modulador. Véase, por ejemplo, Hwang, T. C. *et al., J. Gen. Physiol.* (1998): 111(3), 477-90.

El término "CFTR", como se usa en el presente documento, significa regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, o una mutación del mismo capaz de realizar una actividad de regulación, incluyendo, pero sin limitación, ΔF508 CFTR y G551D CFTR (véase, por ejemplo, http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/, para mutaciones de CFTR).

El término "modular", como se usa en el presente documento, significa aumentar o disminuir en una cantidad medible.

Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de Elementos, versión CAS, “Handbook of Chemistry and Physics”, septuagésimo quinta Ed. Además, 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", quinta Ed., Ed.: Smith, M. B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra de manera general anteriormente o como se ejemplifica mediante las clases, subclases y especies particulares de la invención.

Como se usa en el presente documento, el término "alifático" abarca los términos alquilo, alquenilo, alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se establece a continuación.

Como se usa en el presente documento, un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que contiene de 1 a 12 (por ejemplo, 1-8, 1-6 o 1-4) átomos de carbono. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, 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, fosfo, cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo], heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo], arilo, heteroarilo, alcoxi, aroílo, heteroaroílo, acilo [por ejemplo, carbonilo (alifático), carbonilo (cicloalifático) o carbonilo (heterocicloalifático)], nitro, ciano, amido [por ejemplo, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo o heteroarilaminocarbonilo], amino [por ejemplo, amino alifático, amino cicloalifático o amino heterocicloalifático], sulfonilo [por ejemplo, -SO_2- alifático], sulfinilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoílo, cicloalifaticoxi, oxi heterocicloalifático, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroarilalcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi o hidroxi. Sin limitación, algunos ejemplos de alquilos sustituidos incluyen carboxialquilo (por ejemplo, HOOC-alquilo, alcoxicarbonilalquilo y alquilcarboniloxialquilo), cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acilalquilo, aralquilo, (alcoxiaril)alquilo, (sulfonilamino)alquilo (tal como (alquil-SO_2-amino)alquilo) aminoalquilo, amidoalquilo, alquilo (cicloalifático) o haloalquilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo "alquenilo" se refiere a un grupo de carbono alifático que contiene de 2 a 8 (por ejemplo, 2-12, 2-6 o 2-4) átomos de carbono y al menos un doble enlace. Como los grupos alquilo, los grupos alquenilo pueden ser lineales o ramificados. Los ejemplos de grupo alquenilo incluyen, pero sin limitación, alilo, isoprenilo, 2-butenilo y 2-hexenilo. Un grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como halo, fosfo, cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo], heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo], arilo, heteroarilo, alcoxi, aroílo, heteroaroílo, acilo [por ejemplo, carbonilo (alifático), carbonilo (cicloalifático) o carbonilo (heterocicloalifático)], nitro, ciano, amido [por ejemplo, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo o heteroarilaminocarbonilo], amino [por ejemplo, amino alifático, amino cicloalifático, amino heterocicloalifático o sulfonilamino alifático], sulfonilo [por ejemplo, alquil-SO_2-, -SO_2- cicloalifático o aril-SO_2-], sulfinilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoílo, oxi (cicloalifático), oxi (heterocicloalifático), ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi o hidroxi. Sin limitación, algunos ejemplos de alquenilos sustituidos incluyen cianoalquenilo, alcoxialquenilo, acilalquenilo, hidroxialquenilo, aralquenilo, (alcoxiaril)alquenilo, (sulfonilamino)alquenilo (tal como (alquil-SO_2-amino)alquenilo), aminoalquenilo, amidoalquenilo, alquenilo (cicloalifático) o haloalquenilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo "alquinilo" se refiere a un grupo de carbono alifático que contiene de 2 a 8 (por ejemplo, 2-12, 2-6 o 2-4) átomos de carbono y tiene al menos un triple enlace. Un grupo alquinilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupo alquinilo incluyen, pero sin limitación, propargilo y butinilo. Un grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como aroílo, heteroaroílo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, nitro, carboxi, ciano, halo, hidroxi, sulfo, mercapto, sulfanilo [por ejemplo, sulfanilo alifático o sulfanilo cicloalifático], sulfinilo [por ejemplo, sulfinilo alifático o sulfinilo cicloalifático], sulfonilo [por ejemplo, -SO_2- alifático, amino-SO_2- alifático o -SO_2- cicloalifático], amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, cicloalquilcarbonilamino, arilaminocarbonilo, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino o heteroarilaminocarbonilo], urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, carbonilo (cicloalifático) o carbonilo (heterocicloalifático)], amino [por ejemplo, amino alifático], sulfoxi, oxo, carboxi, carbamoílo, oxi (cicloalifático), oxi (heterocicloalifático) o (heteroaril)alcoxi.

Como se usa en el presente documento, un "amido" abarca tanto "aminocarbonilo" como "carbonilamino". Estos términos cuando se usan solos o en conexión con otro grupo se refieren a un grupo amido tal como -$N(R^X)$-C(O)-R^Y o -C(O)-$N(R^X)_2$, 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 más adelante. Los ejemplos de grupos amido incluyen alquilamido (tales como alquilcarbonilamino o alquilaminocarbonilo), amido (heterocicloalifático), (heteroaralquil)amido, (heteroaril)amido, (heterocicloalquil)alquilamido, arilamido, aralquilamido, (cicloalquil)alquilamido o cicloalquilamido.

Como se usa en el presente documento, un grupo "amino" se refiere a $-NR^XR^Y$ en el que cada R^X y R^Y es, de manera independiente, hidrógeno, alifático, cicloalifático, alifático (cicloalifático), arilo, aralifático, heterocicloalifático, alifático (heterocicloalifático), heteroarilo, carboxi, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo (alifático), carbonilo (cicloalifático), carbonilo (alifático (cicloalifático)), arilcarbonilo, carbonilo (aralifático), carbonilo (heterocicloalifático), carbonilo (alifático (heterocicloalifático)), (heteroaril)carbonilo o carbonilo (heteroaralifático), estando cada uno de los cuales definido en el presente documento y opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos amino incluyen alquilamino, dialquilamino o arilamino. Cuando el término "amino" no es el grupo terminal (por ejemplo, alquilcarbonilamino), está representado por $-NR^X-$. R^X tiene el mismo significado definido anteriormente.

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 anillos monocíclicos (por ejemplo, fenilo); bicíclicos (por ejemplo, indenilo, naftalenilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroindenilo); y tricíclicos (por ejemplo, fluorenilo tetrahidrofluorenilo o tetrahidroantracenilo, antracenilo), en los que el sistema de anillo monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos de 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, alquenilo o alquinilo]; cicloalifático; alifático (cicloalifático); heterocicloalifático; alifático (heterocicloalifático); arilo; heteroarilo; alcoxi; oxi (cicloalifático), oxi (heterocicloalifático); ariloxi; heteroariloxi; oxi (aralifático), oxi (heteroaralifático); aroílo; heteroaroílo; amino; oxo (en un anillo carbocíclico no aromático de un arilo bicíclico o tricíclico benzocondensado); nitro; carboxi; amido; acilo [por ejemplo, carbonilo (alifático); carbonilo (cicloalifático); carbonilo (alifático (cicloalifático)), carbonilo (aralifático); carbonilo (heterocicloalifático); carbonilo (alifático (heterocicloalifático)) o carbonilo (heteroaralifático)]; sulfonilo [por ejemplo, $-SO_2-$ alifático o amino-SO_2-]; sulfinilo [por ejemplo, -S(O)- alifático o -S(O)- cicloalifático]; sulfanilo [por ejemplo, -S-alifático]; ciano; halo; hidroxi; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoílo; sulfamida; o carbamoílo. Como alternativa, un arilo puede estar no sustituido.

Los ejemplos no limitantes de arilos sustituidos incluyen haloarilo [por ejemplo, mono-, di (tal como *p*, *m*-dihaloarilo), y (trihalo)arilo]; (carboxi)arilo [por ejemplo, (alcoxicarbonil)arilo, ((aralquil)carboniloxi)arilo y (alcoxicarbonil)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; (sulfamoíl)arilo [por ejemplo, (aminosulfonil)arilo]; (alquilsulfonil)arilo; (ciano)arilo; (hidroxialquil)arilo; ((alcoxi)alquil)arilo, (hidroxi)arilo, ((carboxi)alquil)arilo; (((dialquil)amino)alquil)arilo; (nitroalquil)arilo; (((alquilsulfonil)amino)alquil)arilo; (carbonil)arilo (heterocicloalifático); ((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 "aralifático" tal como un grupo "aralquilo" se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-4}) que está sustituido con un grupo arilo. "Alifático", "alquilo" y "arilo" se definen en el presente documento. Un ejemplo de aralifático tal como un grupo aralquilo es bencilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-4}) que está sustituido con un grupo arilo. Tanto "alquilo" como "arilo" se han definido anteriormente. Un ejemplo de grupo aralquilo es bencilo. Un aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alifático [por ejemplo, alquilo, alquenilo o alquinilo, incluyendo 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, heteroaroílo, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino o heteroaralquilcarbonilamino], ciano, halo, hidroxi, 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 a 12 (por ejemplo, 9, 10 o 11) miembros que forman dos anillos, en las que los dos anillos tienen al menos un átomo en común (por ejemplo, 2 átomos en común). Los sistemas de anillos bicíclicos incluyen bicicloalifáticos (por ejemplo, bicicloalquilo o bicicloalquenilo), bicicloheteroalifáticos, arilos bicíclicos y heteroarilos bicíclicos.

Como se usa en el presente documento, un "carbociclo" o grupo "cicloalifático" abarca un grupo "cicloalquilo" y un grupo "cicloalquenilo", cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se establece a continuación.

Como se usa en el presente documento, un grupo "cicloalquilo" se refiere a un anillo (condensado o puenteado) mono- o bicíclico carbocíclico saturado de 3 a 10 (por ejemplo, 5-10) átomos de carbono. 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, o ((aminocarbonil)cicloalquil)cicloalquilo.

Un grupo "cicloalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo carbocíclico no aromático de 3 a 10 (por ejemplo, 4-8) átomos de carbono que tienen 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 fósforo, alifático [por ejemplo, alquilo, alquenilo o alquinilo], cicloalifático, alifático (cicloalifático), heterocicloalifático, alifático (heterocicloalifático), arilo, heteroarilo, alcoxi, oxi (cicloalifático), oxi (heterocicloalifático), ariloxi, heteroariloxi, oxi (aralifático), oxi (heteroaralifático), aroílo, heteroaroílo, amino, amido [por ejemplo, carbonilamino (alifático), carbonilamino (cicloalifático), carbonilamino (alifático (cicloalifático)), (aril)carbonilamino, carbonilamino (aralifático), carbonilamino (heterocicloalifático), carbonilamino (alifático (heterocicloalifático)), (heteroaril)carbonilamino o carbonilamino (heteroaralifático)], nitro, carboxi [por ejemplo, HOOC-, alcoxicarbonilo o alquilcarboniloxi], acilo [por ejemplo, carbonilo (cicloalifático), carbonilo (alifático (cicloalifático)), carbonilo (aralifático), carbonilo (heterocicloalifático), carbonilo (alifático (heterocicloalifático)) o carbonilo (heteroaralifático)], ciano, halo, hidroxi, mercapto, sulfonilo [por ejemplo, alquil-SO_2- y aril-SO_2-], sulfinilo [por ejemplo, alquil-S(O)-], sulfanilo [por ejemplo, alquil-S-], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, oxo o carbamoílo.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" o "heterocicloalifático" abarca un grupo heterocicloalquilo y un grupo heterocicloalquenilo, estando cada uno de los cuales opcionalmente sustituido como se establece más adelante.

Como se usa en el presente documento, un grupo "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo saturado mono- o bicíclico de 3 a 10 miembros (condensado o puenteado) (por ejemplo, mono- o bicíclico de 5 a 10 miembros), en la que uno o más de los átomos del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S, o combinaciones de los mismos). Los ejemplos de grupo heterocicloalquilo incluyen piperidilo, piperazilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, 1,4-dioxolanilo, 1,4-ditianilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolidilo, isoxazolidilo, morfolinilo, tiomorfolilo, octahidrobenzofurilo, octahidrocromenilo, octahidrotiocromenilo, octahidroindolilo, octahidropirindinilo, decahidroquinolinilo, octahidrobenzo[*b*]tiofeneílo, 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 para formar estructuras tales como tetrahidroisoquinolina, que se clasifican como heteroarilos.

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 la que uno o más de los átomos del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S). Los heterocicloalifáticos monocíclicos y bicíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química convencional.

Un grupo heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como fósforo, alifático [por ejemplo, alquilo, alquenilo o alquinilo], cicloalifático, alifático (cicloalifático), heterocicloalifático, alifático (heterocicloalifático), arilo, heteroarilo, alcoxi, oxi (cicloalifático), oxi (heterocicloalifático), ariloxi, heteroariloxi, oxi (aralifático), oxi (heteroaralifático), aroílo, heteroaroílo, amino, amido [por ejemplo, carbonilamino (alifático), carbonilamino (cicloalifático), carbonilamino (alifático (cicloalifático)), (aril)carbonilamino, carbonilamino (aralifático), carbonilamino (heterocicloalifático), carbonilamino (alifático (heterocicloalifático)), carbonilamino (heteroarilo) o carbonilamino (heteroaralifático)], nitro, carboxi [por ejemplo, HOOC-, alcoxicarbonilo o alquilcarboniloxi], acilo [por ejemplo, carbonilo (cicloalifático), carbonilo (alifático (cicloalifático)), carbonilo (aralifático), carbonilo (heterocicloalifático), carbonilo (alifático (heterocicloalifático)) o carbonilo (heteroaralifático)], nitro, ciano, halo, hidroxi, mercapto, sulfonilo [por ejemplo, alquilsulfonilo o arilsulfonilo], sulfinilo [por ejemplo, alquilsulfinilo], sulfanilo [por ejemplo, alquilsulfanilo], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, oxo o carbamoílo.

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 del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S, o combinaciones de los mismos) y en el que el sistema de anillo monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos de 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 el benzocondensado con uno o dos restos heterocicloalifáticos de 4 a 8 miembros (por ejemplo, indolizilo, indolilo, isoindolilo, 3*H*-indolilo, indolinilo, benzo[*b*]furilo, benzo[*b*]tiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo). Algunos ejemplos de heteroarilo son azetidinilo, piridilo, 1*H*-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, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purilo, cinnolilo, quinolilo, quinazolilo, cinnolilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo, isoquinolilo, 4*H*-quinolizilo, benzo-1,2,5-tiadiazolilo o 1,8-naftiridilo.

Sin limitación, los heteroarilos monocíclicos incluyen furilo, tiofenilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, oxazolilo, tazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 2*H*-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 convencional.

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

Un heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alifático [por ejemplo, alquilo, alquenilo o alquinilo]; cicloalifático; alifático (cicloalifático); heterocicloalifático; alifático (heterocicloalifático); arilo; heteroarilo; alcoxi; oxi (cicloalifático), oxi (heterocicloalifático); ariloxi; heteroariloxi; oxi (aralifático), oxi (heteroaralifático); aroílo; heteroaroílo; amino; oxo (en un anillo heterocíclico o carbocíclico no aromático de un heteroarilo bicíclico o tricíclico); carboxi; amido; acilo [por ejemplo, carbonilo alifático; carbonilo (cicloalifático), carbonilo (alifático (cicloalifático)), carbonilo (aralifático), carbonilo (heterocicloalifático), carbonilo (alifático (heterocicloalifático)) o carbonilo (heteroaralifático)]; sulfonilo [por ejemplo, sulfonilo alifático o aminosulfonilo]; sulfinilo [por ejemplo, sulfinilo alifático]; sulfanilo [por ejemplo, sulfanilo alifático]; nitro; ciano; halo; hidroxi; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoílo; sulfamida o carbamoílo. Como alternativa, un heteroarilo puede estar sin sustituir.

Los ejemplos no limitantes de heteroarilos sustituidos incluyen (halo)heteroarilo [por ejemplo, mono- y di-(halo)heteroarilo]; (carboxi)heteroarilo [por ejemplo, (alcoxicarbonil)heteroarilo]; cianoheteroarilo; aminoheteroarilo [por ejemplo, ((alquilsulfonil)amino)heteroarilo y ((dialquil)amino)heteroarilo]; (amido)heteroarilo [por ejemplo, aminocarbonilheteroarilo, ((alquilcarbonil)amino)heteroarilo, ((((alquil)amino)alquil)aminocarbonil)heteroarilo, (((heteroaril)amino)carbonil)heteroarilo, (carbonil (heterocicloalifático))heteroarilo y ((alquilcarbonil)amino)heteroarilo]; (cianoalquil)heteroarilo; (alcoxi)heteroarilo; (sulfamoil)heteroarilo [por ejemplo, (aminosulfonil)heteroarilo]; (sulfonil)heteroarilo [por ejemplo, (alquilsulfonil)heteroarilo]; (hidroxialquil)heteroarilo; (alcoxialquil)heteroarilo; (hidroxi)heteroarilo; ((carboxi)alquil)heteroarilo; (((dialquil)amino)alquil]heteroarilo; heteroarilo (heterocicloalifático); heteroarilo (cicloalifático); (nitroalquil)heteroarilo; (((alquilsulfonil)amino)alquil)heteroarilo; ((alquilsulfonil)alquil)heteroarilo; (cianoalquil)heteroarilo; (acil)heteroarilo [por ejemplo, (alquilcarbonil)heteroarilo]; (alquil)heteroarilo y (haloalquil)heteroarilo [por ejemplo, trihaloalquilheteroarilo].

Un "heteroalifático" (tal como un grupo heteroaralquilo) como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-4}) 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 C_{1-4}) que está sustituido con un grupo heteroarilo. Tanto "alquilo" y "heteroarilo" se han definido anteriormente. Un heteroaralquilo está sustituido opcionalmente 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, aroílo, heteroaroílo, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxi, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, oxo o carbamoílo.

Como se usa en el presente documento, "resto cíclico" y "grupo cíclico" se refieren a sistemas de anillo mono-, bi- y tricíclico que incluye cicloalifático, heterocicloalifático, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un "sistema de anillo bicíclico puenteado" se refiere a un sistema de anillo alifático hetericíclico bicíclico o sistema de anillo cicloalifático bicíclico en el que los anillos están puenteados. Los ejemplos de sistemas de anillo bicíclico puenteados incluyen, pero sin limitación, adamantilo, norbornanilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.2.3]nonilo, 2-oxabiciclo[2.2.2]octilo, 1-azabiciclo[2.2.2]octilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octilo y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1.$0^{3,7}$]nonilo. Un sistema de anillo bicíclico puenteado 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, aroílo, heteroaroílo, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxi, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, oxo o carbamoílo.

Como se usa en el presente documento, un grupo "acilo" se refiere a un grupo formilo o R^X-C(O)- (tal como alquil-C(O)-, también conocido como "alquilcarbonilo") en el que R^X y "alquilo" se han definido anteriormente. Acetilo y pivaloílo son ejemplos de grupos acilo.

Como se usa en el presente documento, un "aroílo" o "heteroaroílo" se refiere a un grupo aril-C(O)- o un heteroaril-C(O)-. La porción arilo y heteroarilo del aroílo o heteroaroílo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo alquil-O-, en el que "alquilo" se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "carbamoílo" se refiere a un grupo que tiene la estructura -O-CO-NR^XR^Y o -NR^X-CO-O-R^Z, En la que R^X y R^Y se han definido anteriormente y R^Z puede ser alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, heteroarilo o heteroalifático.

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 -OC(O)- o -C(O)O- cuando se usa como un grupo interno.

Como se usa en el presente documento, un grupo "haloalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con 1 a 3 halógenos. 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 -SO_3R^X cuando se usa terminalmente o -$S(O)_3$- cuando se usa internamente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfamida" se refiere a la estructura -NR^X-$S(O)_2$-NR^YR^Z cuando se usa terminalmente y -NR^X-$S(O)_2$-NR^Y- cuando se usa internamente, en la que R^X, R^Y y R^Z se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfonamida" se refiere a la estructura -$S(O)_2$-NR^XR^Y o -NR^X-$S(O)_2$-R^Z cuando se usan terminalmente; o -$S(O)_2$-NR^X- o -NR^X-$S(O)_2$- cuando se usa internamente, en la que R^X, R^Y y R^Z se ha definido anteriormente.

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 -S-alifático, -S- cicloalifático, aril-S- o similares.

Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfinilo" 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. Los grupos sulfinilo alifáticos a modo de ejemplo incluyen -S(O)- alifático, aril-S(O)-, -S(O)-(cicloalifático(alifático)), cicloalquil-S(O)-, -S(O)-heterocicloalifático, heteroaril-S(O)- o similares.

Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfonilo" se refiere a -$S(O)_2$-R^X cuando se usa terminalmente y -$S(O)_2$- cuando se usa internamente, en el que R^X se ha definido anteriormente. Los grupos sulfonilo a modo de ejemplo incluyen -$S(O)_2$- alifático, aril-$S(O)_2$-, -$S(O)_2$-(cicloalifático(alifático)), -$S(O)_2$- cicloalifático, -$S(O)_2$-heterocicloalifático, heteroaril-$S(O)_2$-, -$S(O)_2$- (cicloalifático (amido(alifático)))o similar.

Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfoxi" se refiere a -O-SO-R^X o -SO-O-R^X, cuando se usa terminalmente y -O-S(O)– o -S(O)-O- cuando se usa internamente, en el que R^X se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un "halógeno" o grupo "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en el presente documento, un "alcoxicarbonilo", que está abarcado por el término carboxi, usado solo o en conexión con otro grupo, se refiere a un grupo tal como alquil-OC(O)-.

Como se usa en el presente documento, un "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo tal como -alquil-O-alquilo, en el que alquilo se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un "carbonilo" se refiere a -C(O)-.

Como se usa en el presente documento, un "oxo" se refiere a =O.

Como se usa en el presente documento, el término "fosfo" se refiere a fosfinatos y fosfonatos. Los ejemplos de fosfinatos y fosfonatos incluyen -P(O)$(R^P)_2$, en el que R^P es alifático, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, oxi (cicloalifático), oxiarilo (heterocicloalifático), heteroarilo, cicloalifático o amino.

Como se usa en el presente documento, un "aminoalquilo" se refiere a la estructura $(R^X)_2$N-alquilo.

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

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

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

En general, el término "vecinal" se refiere a la colocación 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 colocación 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.

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 en el extremo del sustituyente no unido adicionalmente al resto de la estructura química. El carboxialquilo, es decir, $R^XO(O)C$-alquilo es un ejemplo de un grupo carboxi usado terminalmente. Un grupo es interno cuando el grupo está presente en medio de un sustituyente de la estructura química. El alquilcarboxi (por ejemplo, alquil-C(O)O- o alquil-OC(O)-) y alquilcarboxiarilo (por ejemplo, alquil-C(O)O-arilo- o alquil-O(CO)-arilo-) son ejemplos de grupos carboxi usados internamente.

Como se usa en el presente documento, una "cadena alifática" se refiere a un grupo alifático lineal o ramificado (por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquenilo o grupos alquinilo). Una cadena alifática lineal tiene la estructura $-[CH_2]_v-$, en la que v es 1-12. 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 $[CQQ]_v-$, en la que cada Q es de manera independiente un hidrógeno o un grupo alifático; sin embargo, al menos un Q deberá ser un grupo alifático en al menos un caso. La expresión “cadena alifática” incluye cadenas de alquilo, cadenas de alquenilo y cadenas de alquinilo, donde alquilo, alquenilo y alquinilo se han definido anteriormente.

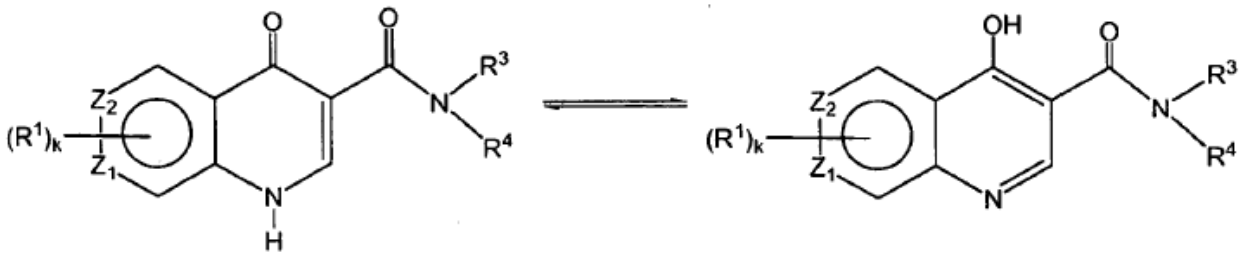
La expresión "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la expresión "sustituido o sin sustituir." Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como los ilustrados en general anteriormente o como los ejemplificados mediante las clases, subclases y especies de la invención. Como se describe en el presente documento, las variables R^1, R^2, R^3 y R^4, y otras variables contenidas en las fórmulas descritas en el presente documento abarcan 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 las mismas pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Cada sustituyente de un grupo específico está además opcionalmente sustituido con uno a tres de entre halo, ciano, oxo, alcoxi, hidroxi, amino, nitro, arilo, cicloalifático, heterocicloalifático, heteroarilo, haloalquilo y alquilo. Por ejemplo, un grupo alquilo puede estar sustituido con alquilsulfanilo y alquilsulfanilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres de entre halo, ciano, oxo, alcoxi, hidroxi, amino, nitro, arilo, haloalquilo y alquilo. Como ejemplo adicional, la porción cicloalquilo de un (cicloalquil)carbonilamino puede estar opcionalmente sustituida con uno a tres de entre halo, ciano, alcoxi, hidroxi, nitro, haloalquilo y alquilo. Cuando dos grupos alcoxi están unidos al mismo átomo o átomos adyacentes, los dos grupos alcoxi pueden formar un anillo junto con el/ los átomo/s al/ a los que están unidos.

En general, el término "sustituido", ya esté precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. Los sustituyentes específicos se han descrito anteriormente en las definiciones y, más adelante, en la descripción de los compuestos y ejemplos de los mismos. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser bien igual 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 espiro-bicíclico, por ejemplo, ambos anillos comparten un átomo en común. Como el experto habitual en la materia reconocerá, las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son aquellas combinaciones que forman compuestos estables o químicamente viables.

La expresión "estable o químicamente viable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, preferentemente, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente viable es aquel que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40 ºC o inferior, en ausencia de humedad u 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 conferir un efecto terapéutico en el paciente tratado, y se determina normalmente basándose en la edad, superficie, peso y estado del paciente. La interrelación de dosis para animales y seres humanos (basada en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) ha sido descrita por Freireich *et al., Cancer Chemother. Rep.*, 50: 219 (1966). La superficie corporal se puede determinar aproximadamente 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, incluyendo un ser humano.

A menos que se especifique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, formas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones *R* y *S* para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (*Z*) y (*E*) e 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 invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que solo se diferencian en la presencia de uno o más átomos de isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos. Por ejemplo, cuando R^2 de los compuestos de fórmula I es hidrógeno, los compuestos de fórmula I pueden existir en forma de tautómeros:

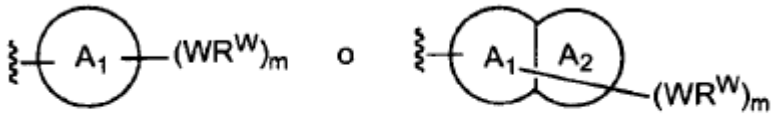


I

Por otra parte, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que solo se diferencian en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas o sondas analíticas en ensayos biológicos.

3. Descripción de compuestos a modo de ejemplo:

En algunas realizaciones de la presente invención, R^3 se selecciona de entre:



a-i a-ii;

en las que el anillo A_1 es un anillo monocíclico aromático de 5 a 6 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de entre nitrógeno, oxígeno o azufre; el anillo A_1 es un cicloalifático de 3 a 6 miembros sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de manera independiente de entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o A_1 y A_2 forman conjuntamente un arilo bicíclico o tricíclico de 8 a 14 miembros; o A_1 y A_2 forman conjuntamente un heteroarilo bicíclico o tricíclico de 8 a 14 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Cada W es un enlace o una cadena alifática lineal o ramificada C_{1-6} opcionalmente sustituida, en la que hasta 2 de las unidades de carbono están opcionalmente y, de manera independiente, reemplazadas por -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, $-CO_2-$ -OCO-, $-NR'CO_2-$, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -S-, -SO, $-SO_2-$ -NR'-, $-SO_2NR'-$ $-NR'SO_2-$ o $-NR'SO_2NR'-$; y R^W es, de manera independiente, R', halo, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ o $-OCF_3$; m es de 0a 5; y R' se ha definido anteriormente.

En algunas realizaciones, A_1 es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 4 heteroátomos, en el que dicho heteroátomo es nitrógeno. En algunas realizaciones, A_1 es un fenilo opcionalmente sustituido; o A_1 es un piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo opcionalmente sustituido; o A_1 es un pirazinilo o triazinilo opcionalmente sustituido; o A_1 es un piridilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, A_1 es un anillo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 3 heteroátomos, en el que dicho heteroátomo es nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, A_1 es un anillo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A_1 es un anillo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido distinto de tiazolilo.

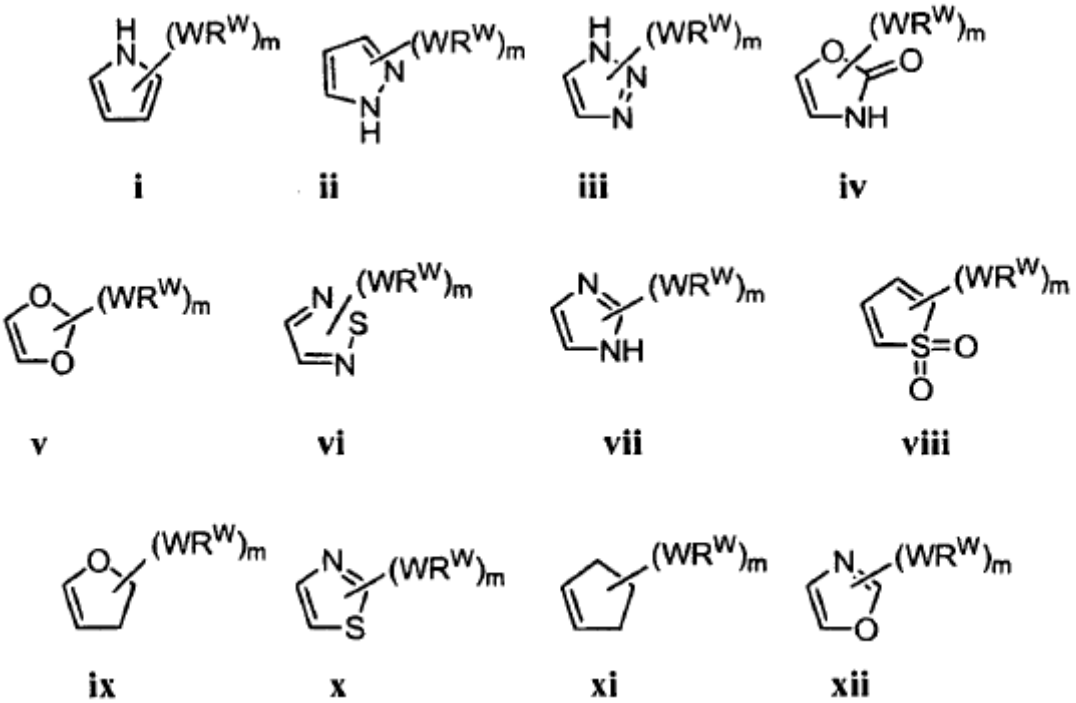
En algunas realizaciones, A_2 es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 4 heteroátomos, en el que dicho heteroátomo es nitrógeno. En algunas realizaciones, A_2 es un fenilo opcionalmente sustituido; o A_2 es un piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo opcionalmente sustituido.

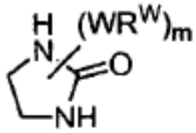
En algunas realizaciones, A_2 es un anillo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 3 heteroátomos, en el que dicho heteroátomo se selecciona, de manera independiente, de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, A_2 es un anillo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno. En ciertas realizaciones, A_2 es un pirrolilo opcionalmente sustituido.

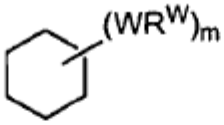
En algunas realizaciones, A_2 es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de entre nitrógeno, azufre u oxígeno. Los ejemplos de dichos anillos incluyen piperidilo, piperazilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranoílo, etc.

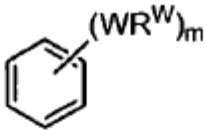
En algunas realizaciones, A_2 es un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, A_2 es un anillo carbocíclico saturado de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. Los ejemplos de dichos anillos incluyen ciclohexilo, ciclopentilo, etc.

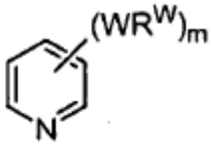
En algunas realizaciones, el anillo A_2 se selecciona de entre:

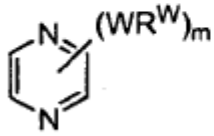


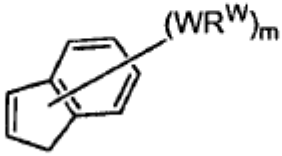

xiii

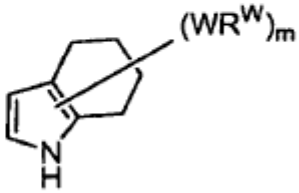

xiv

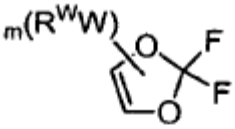

xv

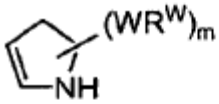

xvi

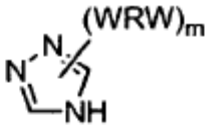

xvii

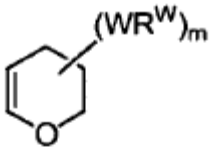

xviii

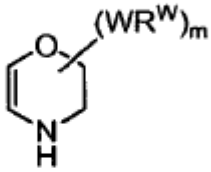

xix

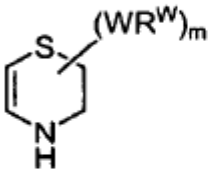

xx

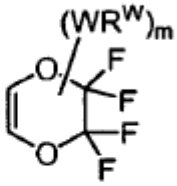

xxi

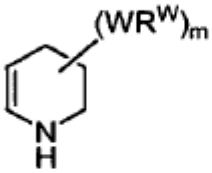

xxii

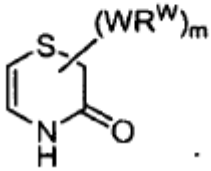

xxiii

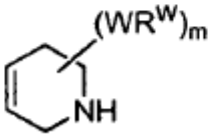

xxiv

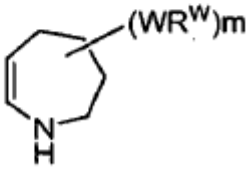

xxv

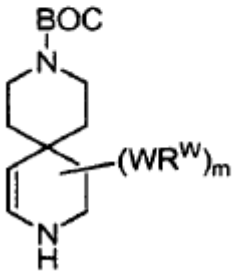

xxvi


xxviii


xxix


xxx


xxxi


xxxii;

en los que el anillo A_2 está condensado con el anillo A_1 a través de dos átomos adyacentes de los anillos.

En otras realizaciones, W es un enlace o es una cadena alifática C_{1-6} lineal o ramificada opcionalmente sustituida, en la que una o dos unidades de carbono están opcional e independientemente reemplazadas por O, -NR'-, -S-, -SO, $-SO_2-$ o –COO-, -CO-, $-SO_2NR'-$, $NR'SO_2-$, -C(O)NR'-, NR'C(O)-, -OC(O)-, -OC(O)NR'-, y R^W es R' o halo. En otras realizaciones más, cada aparición de $-WR^W$ es de manera independiente –alquilo C_{1-3}, -perhaloalquilo C_{1-3}, -O(alquilo C_{1-3}), $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, -F, -Cl, -Br o -COOR', -COR', $-O(CH_2)_2N(R')(R')$, $-O(CH_2)N(R')(R')$, -CON(R')(R'), $-(CH_2)_2OR'$, $-(CH_2)OR'$, anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, anillo aromático monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido, arilsulfona opcionalmente sustituida, anillo heteroarilo de

5 miembros opcionalmente sustituido, -N(R')(R'), -$(CH_2)_2$N(R')(R') o -(CH_2)N(R')(R').

En una realización de Ar^1 de las fórmulas **a-i**, el anillo A_1 es un anillo fenilo, m es 1 y WR^W es, de manera independiente, pirrolidina o piperidina opcionalmente sustituida.

En algunas realizaciones, m es 0; o m es 1; o m es 2. En algunas realizaciones, m es 3. En otras realizaciones más, m es 4.

En una realización de la presente invención, R^1, R^2, R^3 y R^4 son simultáneamente hidrógeno.

En otra realización de la presente invención, k es 1 o 2 y cada R^1 es, de manera independiente, alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6}.

En una realización, k es 1 o 2 y cada R^1 es halo.

En algunas realizaciones, X es un enlace o es una cadena alifática C_{1-6} lineal o ramificada opcionalmente sustituida, en la que una o dos unidades de carbono no adyacentes están opcional e independientemente reemplazadas por -O-, -NR'-, -S-, -SO_2- o –COO-, -CO- y R^X es R' o halo. En otras realizaciones más, cada aparición de -XR^X es, de manera independiente, -alquilo C_{1-3}, -O(alquilo C_{1-3}), -CF_3, -OCF_3, -SCF_3, -F, -Cl, -Br, OH, -COOR', -COR', -O$(CH_2)_2$N(R')(R'), -O(CH_2)N(R')(R'), -CON(R')(R'), -$(CH_2)_2$OR', -(CH_2)OR', fenilo opcionalmente sustituido, -N(R')(R'), -$(CH_2)_2$N(R')(R') o -(CH_2)N(R')(R').

En una realización, R^1 es H, alifático C_{1-4}, halo o cicloalifático C_{3-6}.

En algunas realizaciones, R^1 es H o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^1 es H o –CH_3.

En algunas realizaciones, R^4 es hidrógeno. En otras ciertas realizaciones, R^4 es alifático C_{1-4} lineal o ramificado.

En algunas realizaciones, R^W se selecciona de entre halo, ciano, -CF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, Me, Et, -CH$(Me)_2$, -CHMeEt, *n*-propilo, *t*-butilo, -OMe, -OEt, -OPh, O-fluorofenilo, O-difluorofenilo, O-metoxifenilo, -O-tolilo, -O-bencilo, -SMe, -SCF_3, -$SCHF_2$, -SEt, -CH_2CN, -NH_2, -NHMe, -N$(Me)_2$, -NHEt, -N$(Et)_2$, -C(O)CH_3, -C(O)Ph, -C(O)NH_2, -SPh, -SO_2-(aminopiridilo), -SO_2NH_2, -SO_2Ph, -SO_2NHPh, -SO_2-N-morfolino, -SO_2-N-pirrolidilo, *N*-pirrolilo, *N*-morfolino, 1-piperidilo, fenilo, bencilo, (ciclohexil-metilamino)metilo, 4-metil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona-2-ilo, benzoimidazol-2-ilo, furan-2-ilo, 4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ilo, 3-(4'-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, NHC(O)Me, NHC(O)Et, NHC(O)Ph, $NHSO_2$Me, 2-indolilo, 5-indolilo, -CH_2CH_2OH, -OCF_3, O-(2,3-dimetilfenilo), 5-metilfurilo, -SO_2-N-piperidilo, 2-tolilo, 3-tolilo, 4-tolilo, O-butilo, $NHCO_2C(Me)_3$, $CO_2C(Me)_3$, isopropenilo, *n*-butilo, O-(2,4-diclorofenilo), $NHSO_2$PhMe, O-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridilo), fenilhidroximetilo, 2,5-dimetilpirrolilo, $NHCOCH_2C(Me)_3$, O-(2-*terc*-butil)fenilo, 2,3-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 4-hidroximetilfenilo, 4-dimetilaminofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianometilfenilo, 4-isobutilfenilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-isopropilfenilo, 3-isopropilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 2-OCF_3-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-fenoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-5-pirimidilo, 5-isopropil-2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-cianofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 3-isopropiloxicarbonilfenilo, 3-acetamidofenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 4-metanosulfinil-fenilo, 4-metanosulfonilfenilo, 4-*N*-(2-*N,N*-dimetilaminoetil)carbamoilfenilo, 5-acetil-2-tienilo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo, furan-3-ilo, 4-metil-2-tienilo, 5-ciano-2-tienilo, *N'*-fenilcarbonil-*N*-piperazinilo, -$NHCO_2$Et, -$NHCO_2$Me, *N*-pirrolidinilo, -$NHSO_2(CH_2)_2$N-piperidina, -$NHSO_2(CH_2)_2$N-morfolina, -$NHSO_2(CH_2)_2N(Me)_2$, $COCH_2N(Me)COCH_2NHMe$, -CO_2Et, O-propilo, -$CH_2CH_2NHCO_2C(Me)_3$, hidroxi, aminometilo, pentilo, adamantilo, ciclopentilo, etoxietilo, -$C(Me)_2CH_2$OH, -$C(Me)_2CO_2$Et, -CHOHMe, CH_2CO_2Et, -$C(Me)_2CH_2NHCO_2C(Me)_3$, O$(CH_2)_2$OEt O$(CH_2)_2$OH, -CO_2Me, hidroximetilo, 1-metil-1-ciclohexilo, 1-metil-1-ciclooctilo, 1-metil-1-cicloheptilo, -$C(Et)_2C(Me)_3$, -$C(Et)_3$, -$CONHCH_2CH(Me)_2$, 2-aminometil-fenilo, etenilo, 1-piperidinilcarbonilo, etinilo, ciclohexilo, 4-metilpiperidinilo, -OCO_2Me, -$C(Me)_2CH_2NHCO_2CH_2CH(Me)_2$, -$C(Me)_2CH_2NHCO_2CH_2CH_2CH_3$, $C(Me)_2CH_2NHCO_2$Et, -$C(Me)_2CH_2NHCO_2$Me, -$C(Me)_2CH_2NHCO_2CH_2C(Me)_3$, -$CH_2NHCOCF_3$, -$CH_2NHCO_2C(Me)_3$, -$C(Me)_2CH_2NHCO_2(CH_2)_3CH_3$, $C(Me)_2CH_2NHCO_2(CH_2)_2$OMe, -C(OH)$(CF_3)_2$, -$C(Me)_2CH_2NHCO_2CH_2$-tetrahidrofuran-3-ilo, $C(Me)_2CH_2O(CH_2)$OMe o 3-etil-2,6-dioxopiperidin-3-ilo.

En una realización, R' es hidrógeno.

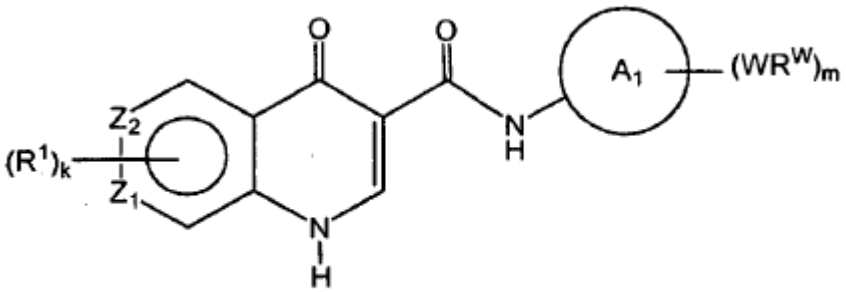
En una realización, R' es un grupo alifático C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de entre halo, -CN, -CF_3, -CHF_2, -OCF_3 o -$OCHF_2$, en el que hasta dos unidades de metileno de dicho alifático C_{1-8} están opcional e independientemente reemplazadas por -CO-, -CONH(alquilo C_{1-4})-, -CO_2-, -OCO-, -N(alquil C_{1-4})CO_2-, -O-, -N(alquil C_{1-4})CON(alquilo C_{1-4})-, -OCON(alquilo C_{1-4})-, -N(alquil C_{1-4})CO-, -S-, -N(alquilo C_{1-4})-, -SO_2N(alquilo C_{1-4})-, N(alquil C_{1-4})SO_2- o -N(alquil C_{1-4})SO_2N(alquilo C_{1-4})-.

En una realización, R' es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que R' está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de entre halo, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$ o -alquilo C_{1-6}, en el que hasta dos unidades de carbono de dicho alquilo C_{1-6} están opcional e independientemente reemplazadas por -CO-, -CONH(alquilo C_{1-4})-, $-CO_2-$, -OCO-, -N(alquil C_{1-4})CO_2-, -O-, -N(alquil C_{1-4})CON(alquilo C_{1-4}), -OCON(alquilo C_{1-4})-, -N(alquil C_{1-4})CO-, -S-, -N(alquilo C_{1-4})-, $-SO_2$N(alquilo C_{1-4})-, N(alquil C_{1-4})SO_2- o -N(alquil C_{1-4})SO_2N(alquilo C_{1-4})-.

En una realización, R' es un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 8 a 12 miembros que tiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados de manera independiente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre; en el que R' está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de entre halo, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$ o alquilo C_{1-6}, en el que hasta dos unidades de carbono de dicho alquilo C_{1-6} están opcional e independientemente reemplazadas por -CO-, -CONH(alquilo C_{1-4})-, $-CO_2-$, -OCO-, -N(alquil C_{1-4})CO_2-, -O-, -N(alquil C_{1-4})CON(alquilo C_{1-4})-, -OCON(alquilo C_{1-4})-, -N(alquil C_{1-4})CO-, -S-, -N(alquilo C_{1-4})-, $-SO_2$N(alquilo C_{1-4})-, N(alquil C_{1-4})SO_2- o -N(alquil C_{1-4})SO_2N(alquilo C_{1-4})-.

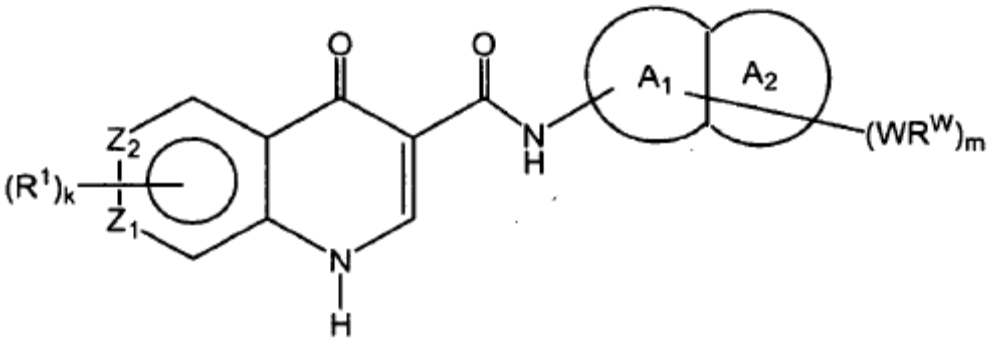
En una realización, dos apariciones de R' se toman junto con el/los átomo/s al/a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3 a 12 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de manera independiente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que R' está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de entre halo, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$ o -alquilo C_{1-6}, en el que hasta dos unidades de carbono de dicho -alquilo C_{1-6} están opcional e independientemente reemplazadas por -CO-, -CONH(alquilo C_{1-4})-, $-CO_2-$, -OCO-, -N(alquil C_{1-4})CO_2-, -O-, -N(alquil C_{1-4})CON(alquilo C_{1-4})-, -OCON(alquilo C_{1-4})-, -N(alquil C_{1-4})CO-, -S-, -N(alquilo C_{1-4})-, $-SO_2$N(alquilo C_{1-4})-, N(alquil C_{1-4})SO_2- o -N(alquil C_{1-4})SO_2N(alquilo C_{1-4})-.

De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IIA**:



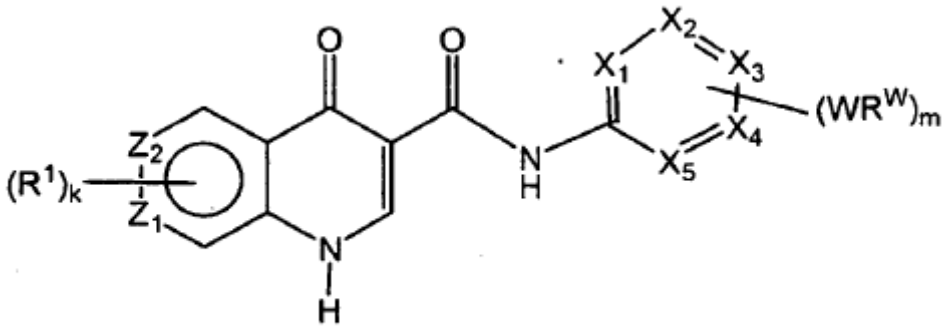
IIA

De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IIB**:



IIB

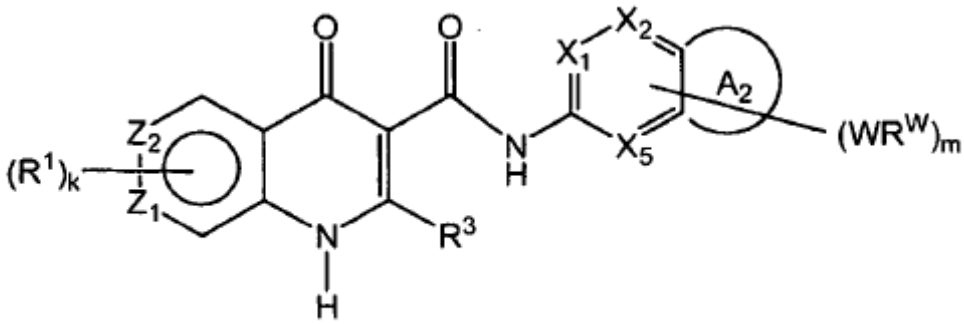
De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IIIA**:



IIIA

en la que cada X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 se selecciona de manera independiente de entre CH,CWR^W o N.

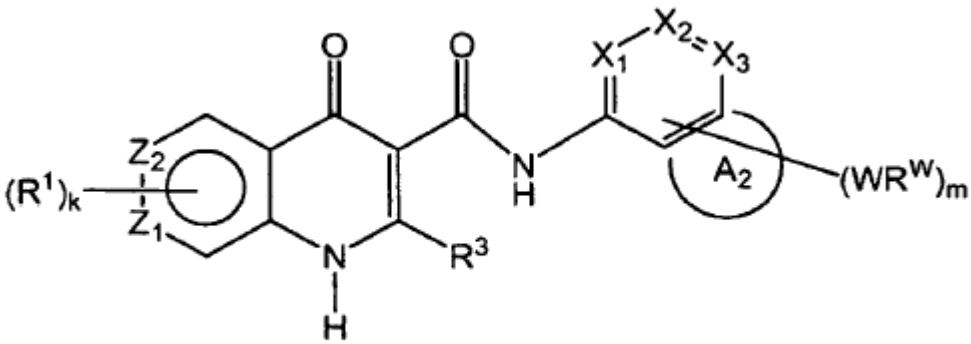
De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IIIB**:



IIIB

en la que cada X_1, X_2 y X_5 se selecciona de manera independiente de entre CH, CWR^W o N.

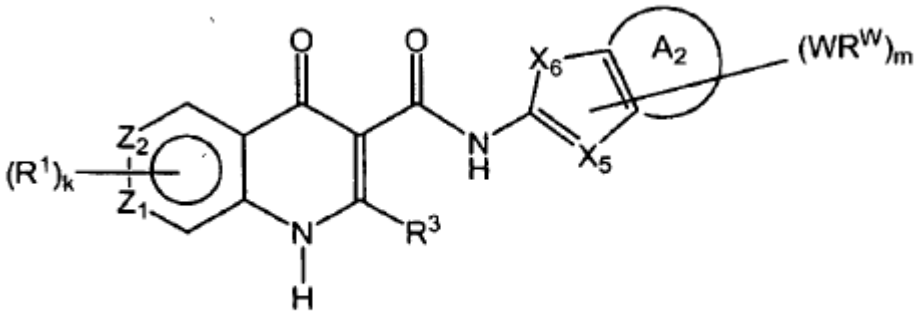
De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IIIC**:



IIIC

en la que cada X_1, X_2 y X_3 se selecciona de manera independiente de entre CH, CWR^W o N.

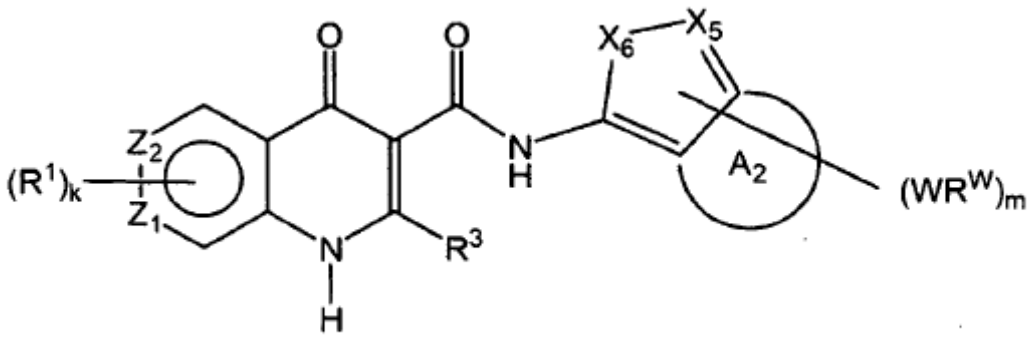
De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IIID**:



IIID

en la que X_5 se selecciona de manera independiente de entre CH, CWR^W o N, y X_6 es O, S o NR'.

De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IIIE**:



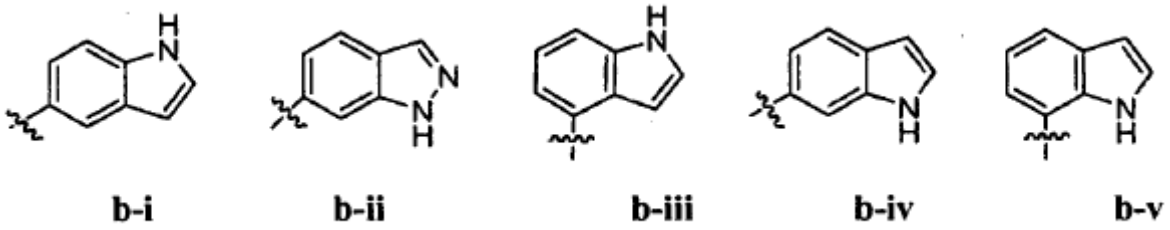
IIIE

en la que X_5 se selecciona de manera independiente de entre CH, CWR^W o N, y X_6 es O, S o NR'.

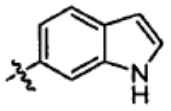
En algunas realizaciones de fórmula **IIIA**, cada X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 es CH.

En algunas realizaciones de fórmula **IIIA**, X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 tomados conjuntamente son un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de entre piridilo, pirazinilo o pirimidinilo.

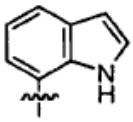
En algunas realizaciones de fórmula **IIIB**, fórmula **IIIB'**, fórmula **IIIC**, fórmula **IIIC'**, fórmula **IIID**, fórmula **IIID'**, fórmula **IIIE**, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 o X_6 tomados junto con el anillo A_2 son un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de entre:



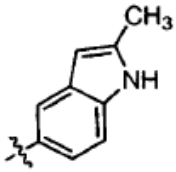
b-i **b-ii** **b-iii** **b-iv** **b-v**



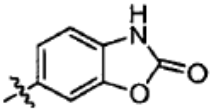
b-vi



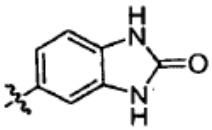
b-vii



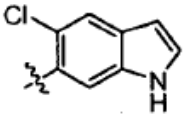
b-viii



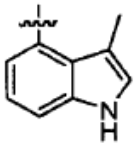
b-ix



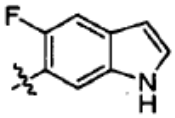
b-x



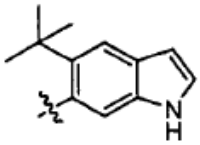
b-xi



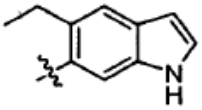
b-xii



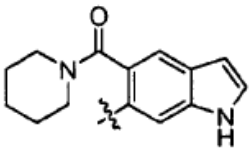
b-xiii



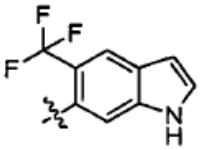
b-xiv



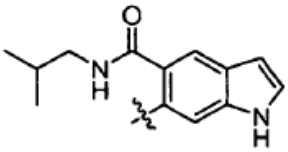
b-xv



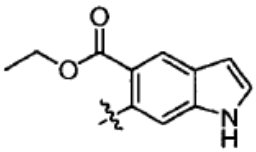
b-xvi



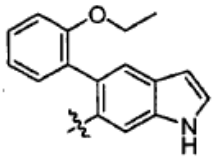
b-xvii



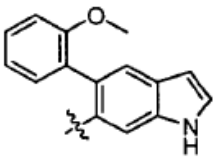
b-xviii



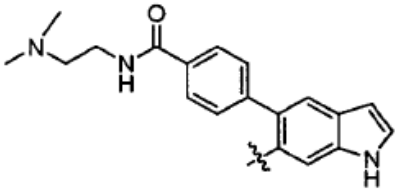
b-xix



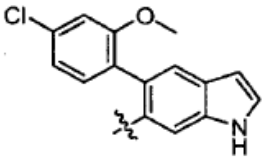
b-xx



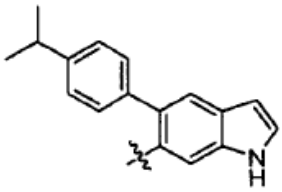
b-xxi



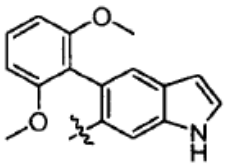
b-xxii



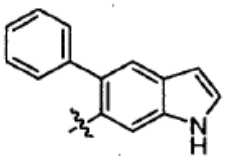
b-xxiii



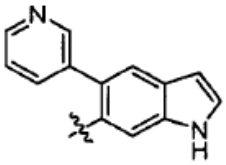
b-xxiv



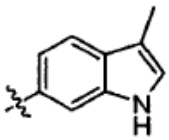
b-xxv



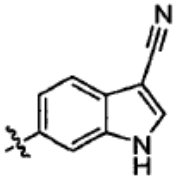
b-xxvi



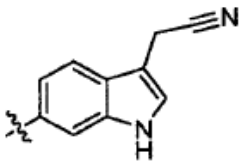
b-xxvii



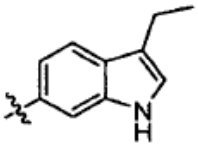
b-xxviii



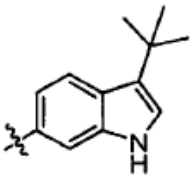
b-xxix



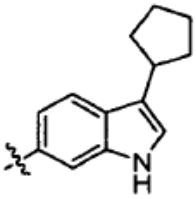
b-xxx



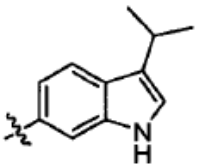
bxxxi



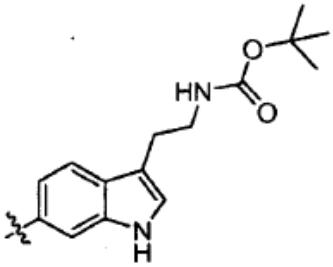
b-xxxii



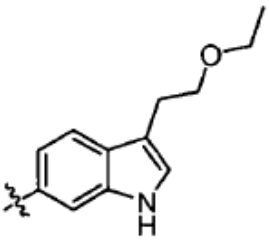
b-xxxiii



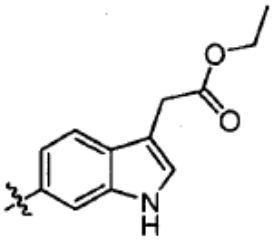
b-xxxiv



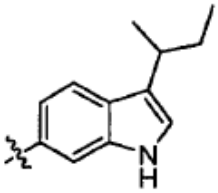
b-xxxv



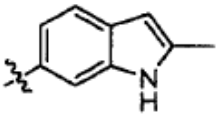
b-xxxvi



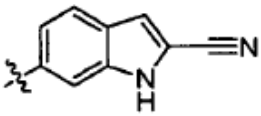
b-xxxvii



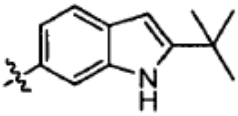
b-xxxviii



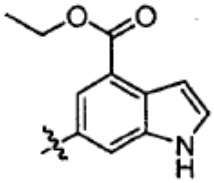
bxxxix



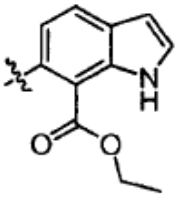
b-xL



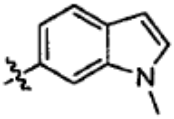
b-xLi



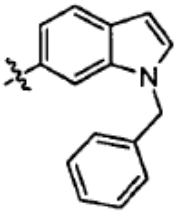
b-xLii



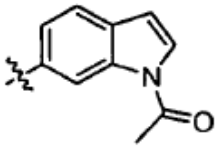
b-xLiii



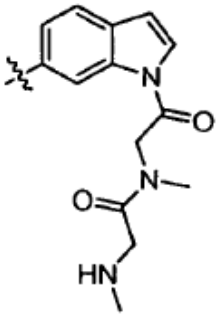
b-xLiv



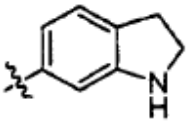
b-xLv



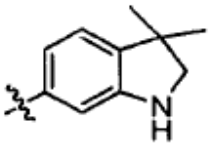
b-xLvi



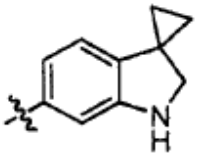
b-xLviii



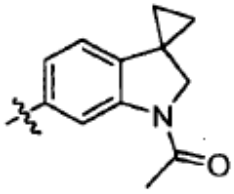
b-xLviii



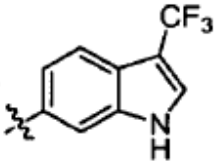
b-xLix



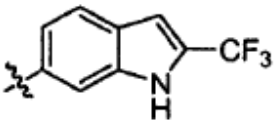
b-L



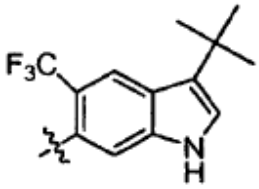
b-Li



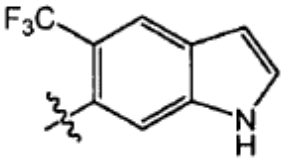
b-Lii



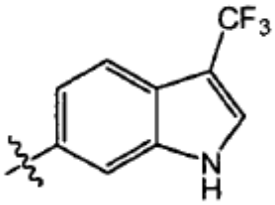
b-Liii



b-Liv



b-Lv

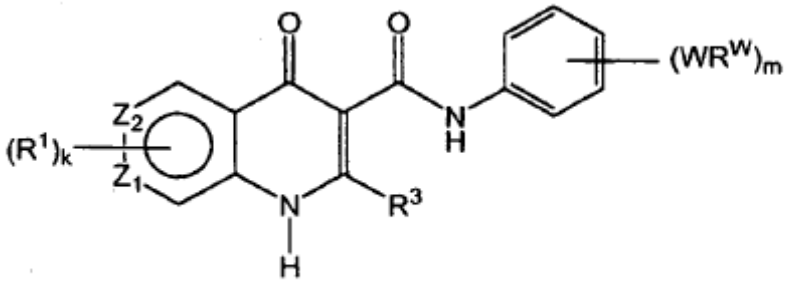


b-Lvi .

En algunas realizaciones, R^W se selecciona de entre halo, ciano, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, -Me, -Et, $-CH(Me)_2$, -CHMeEt, *n*-propilo, *t*-butilo, -OMe, -OEt, -OPh, -O-fluorofenilo, -O-difluorofenilo, -O-metoxifenilo, -O-tolilo, -O-bencilo, -SMe, $-SCF_3$, $-SCHF_2$, -SEt, $-CH_2CN$, $-NH_2$, -NHMe, $-N(Me)_2$, -NHEt, $-N(Et)_2$, $-C(O)CH_3$, -C(O)Ph, $-C(O)NH_2$, -SPh, $-SO_2$-(amino-piridilo), $-SO_2NH_2$, $-SO_2Ph$, $-SO_2NHPh$, $-SO_2$-N-morfolino, $-SO_2$-*N*-pirrolidilo, -*N*-pirrolilo, -*N*-morfolino, 1-piperidilo, fenilo, bencilo, -(ciclohexil-metilamino)metilo, 4-metil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona-2-ilo, benzoimidazol-2-ilo, furan-2-ilo, 4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ilo, 3-(4'-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, -NHC(O)Me, -NHC(O)Et, -NHC(O)Ph o $-NHSO_2Me$.

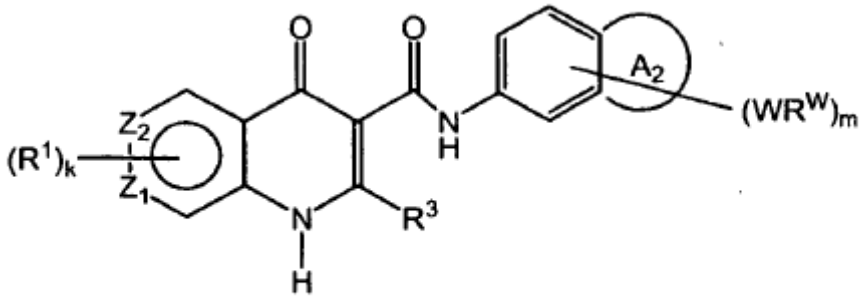
En algunas realizaciones, X y R^X, tomados conjuntamente, son Me, Et, halo, -CN, $-CF_3$, -OH, -OMe, -OEt, $-SO_2N(Me)$(fluorofenilo), $-SO_2$-(4-metil-piperidin-1-ilo) o $-SO_2$-*N*-pirrolidinilo.

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IVA**:



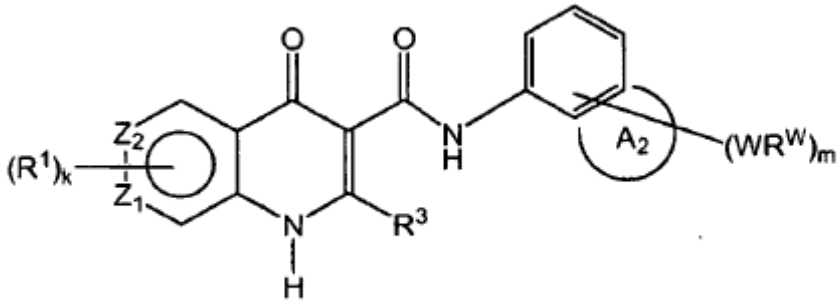
IVA

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IVB**:



IVB

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IVC**:



IVC

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IVA**, fórmula **IVA'**, fórmula **IVB**, fórmula **IVB'**, fórmula **IVC**, en las que k es 1 o 2, y R^1 es H, Me o halo. En otra realización, k es 1 y R^1 es Me. En otra realización, k es 2 y R^1 es Me.

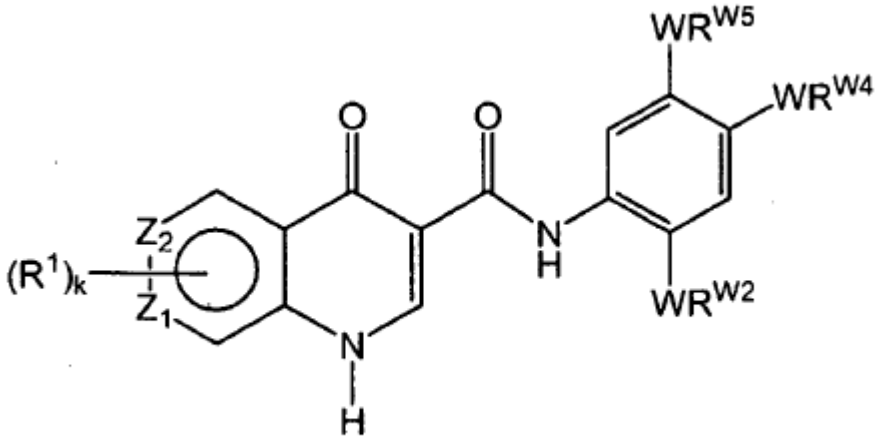
En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IVB**, fórmula **IVB'**, fórmula **IVC**, en las que el anillo A_2 es un anillo de siete miembros saturado, insaturado o aromático, opcionalmente sustituido, con de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de entre O, S o N. Los anillos a modo de ejemplo incluyen azepanilo, 5,5-dimetil-azepanilo, etc.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IVB** o fórmula **IVC**, en las que el anillo A_2 es un anillo de seis miembros saturado, insaturado o aromático, opcionalmente sustituido, con de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de entre O, S o N. Los anillos a modo de ejemplo incluyen piperidinilo, 4,4-dimetilpiperidinilo, etc.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IVB,** fórmula **IVB'**, fórmula **IVC**, en las que el anillo A_2 es un anillo de cinco miembros saturado, insaturado o aromático, opcionalmente sustituido, con de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de entre O, S o N.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IVB** o fórmula **IVC**, en las que el anillo A_2 es un anillo de cinco miembros opcionalmente sustituido con un átomo de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo o pirrolidinilo.

De acuerdo con una realización de fórmula **IVA**, se proporciona el siguiente compuesto de fórmula **VA-1**:

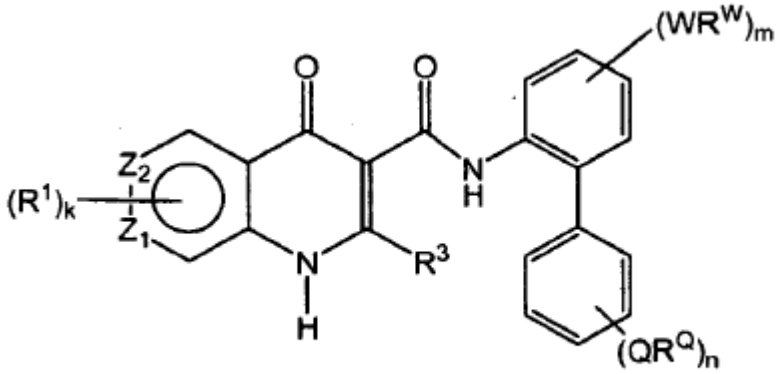


VA-1

en la que cada de WR^{W2} y WR^{W4} se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, halo, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, cicloalifático de 3 a 12 miembros, fenilo, heteroarilo C_{5-10} o heterocíclico C_{3-7}, teniendo dicho heteroarilo o heterocíclico hasta 3 heteroátomos seleccionados de entre O, S o N, en la que dicho WR^{W2} y WR^{W4} está independiente y opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de entre -OR', $-CF_3$, $-OCF_3$, SR', S(O)R', SO_2R', $-SCF_3$, halo, -CN, -COOR', -COR', $-O(CH_2)_2N(R')(R')$, $-O(CH_2)N(R')(R')$, $-CON(R')(R')$, $-(CH_2)_2OR'$, $-(CH_2)OR'$, $-CH_2CN$, fenilo o fenoxi opcionalmente sustituido, $-N(R')(R')$, -NR'C(O)OR', -NR'C(O)R', $-(CH_2)_2N(R')(R')$ o $-(CH_2)N(R')(R')$; y WR^{W5} se selecciona de entre hidrógeno, halo, -OH, $-NH_2$, -CN, $-CHF_2$, -NHR', $-N(R')_2$, -NHC(O)R', -NHC(O)OR', $-NHSO_2R'$, -OR', $-CH_2OH$, $-CH_2N(R')_2$, -C(O)OR', $-C(O)N(R')_2$, $-SO_2NHR'$, $-SO_2N(R')_2$, $-OSO_2N(R')_2$, $-OSO_2CF_3$ o $-CH_2NHC(O)OR'$, o WR^{W4} y WR^{W5} tomados conjuntamente forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O o S, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes WR^W.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **VA-1**, en la que k es 0.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **V-A-2**:



V-A-2

en la que:

Q es W;
R^Q es R^W;
m es 0-4;
n es 0-4; y
R', k, W y R^W son como se han definido anteriormente.

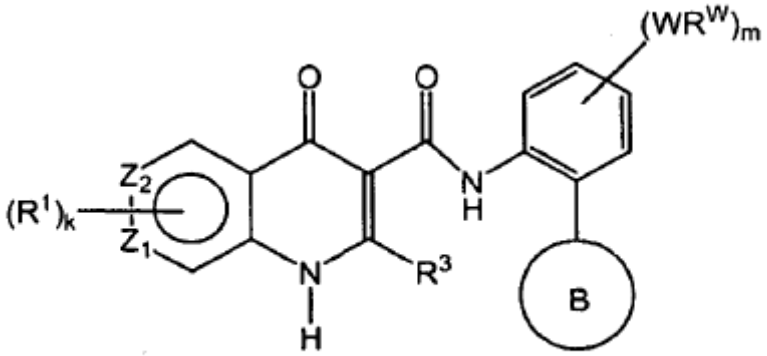
En una realización, n es 0-2.

En una realización, m es 0-2. En una realización, m es 0. En una realización, m es 1, o m es 2.

En una realización, QR^Q tomado conjuntamente es halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, -alifático C_{1-6}, -O-alifático C_{1-6}, -O-fenilo, -NH(alifático C_{1-6}) o -N(alifático $C_{1-6})_2$, en los que dicho alifático y fenilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados de entre –alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6}, halo, ciano, -OH o $-CF_3$, en los que hasta dos unidades de carbono de dicho alifático C_{1-6} o alquilo C_{1-6} están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONR'-, $-CO_2-$, -OCO-, $-NR'CO_2-$ -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'CO-, -S-, -NR'-, -SOR', $-SO_2R'$, $-SO_2NR'-$ $-NR'SO_2-$ o $-NR'SO_2NR'$. En otra realización, R' anterior es alquilo C_{1-4}.

Los restos QR^Q a modo de ejemplo incluyen metilo, isopropilo, *sec*-butilo, hidroximetilo, $-CF_3$, $-NMe_2$, -CN, $-CH_2CN$, fluoro, cloro, -OEt, -OMe, -SMe, $-OCF_3$, -OPh, -C(O)OMe, -C(O)O-iPr, -S(O)Me, -NHC(O)Me o $-S(O)_2Me$.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **V-A-3**:



V-A-3

en la que:

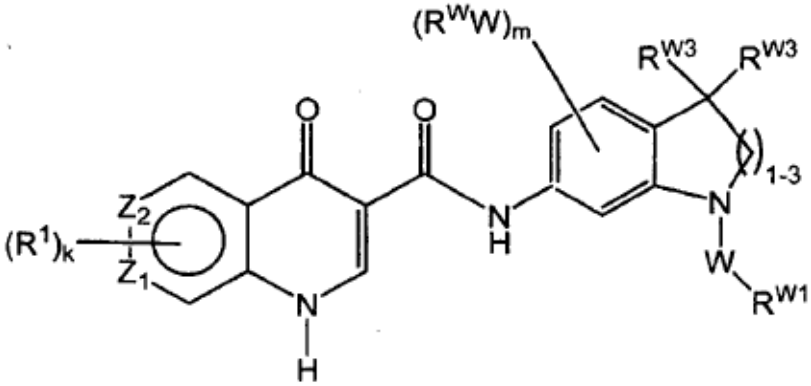
el anillo **B** es un anillo heterocíclico o heteroarilo, monocíclico o bicíclico, de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con hasta n apariciones de $-Q-R^Q$, en el que n es 0-4, y Q y R^Q son como se han definido anteriormente; y Q, R^Q, k, R^1, W y R^W son como se han definido anteriormente.

En otra realización, m es 0-2; o m es 0; o m es 1.

En otra realización, n es 0-2; o n es 0; o n es 1.

En otra realización, el anillo B es un anillo heterocíclico, monocíclico, de 5 a 7 miembros que tiene hasta 2 heteroátomos seleccionados de entre O, S o N, opcionalmente sustituido con hasta n apariciones de $-Q-R^Q$. Los anillos heterocíclicos a modo de ejemplo incluyen *N*-morfolinilo, *N*-piperidinilo, 4-benzoil-piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o 4-metil-piperidin-1-ilo.
En otra realización, el anillo B es un anillo heteroarilo, monocíclico, de 5 a 6 miembros que tiene hasta 2 heteroátomos seleccionados de entre O, S o N, opcionalmente sustituido con hasta n apariciones de $-Q-R^Q$. Los ejemplos de dichos anillos incluyen bencimidazol-2-ilo, 5-metil-furan-2-ilo, 2,5-dimetil-pirrol-1-ilo, piridin-4-ilo, indol-5-ilo, indol-2-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, 2-acil-tien-2-ilo, benzotiofen-2-ilo, 4-metil-tien-2-ilo, 5-ciano-tien-2-ilo, 3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-ilo.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **V-B-1**:



V-B-1

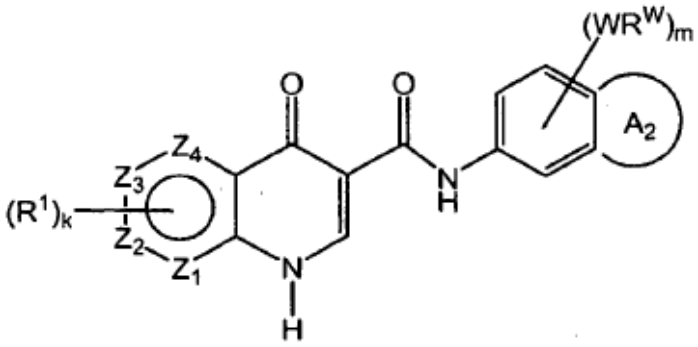
en la que:

R^{W1} es hidrógeno o alifático C_{1-6};
cada R^{W3} es hidrógeno o alifático C_{1-6}; o
ambos R^{W3} tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico o cicloalquilo C_{3-6} que tiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S o NR', estando dicho anillo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes WR^W;
m es 0-4; y
k, R^1, W y R^W son como se han definido anteriormente.

En una realización, WR^{W1} es hidrógeno, alifático C_{1-6}, -C(O)alifático C_{1-6} o -C(O)O-alifático C_{1-6}.

En otra realización, cada R^{W3} es hidrógeno, alquilo C_{1-4}; o ambos R^{W3} tomados conjuntamente forman un anillo cicloalifático C_{3-6} o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S o N, estando dicho anillo cicloalifático o heterocíclico opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de entre WR^{W1}. Los ejemplos de dichos anillos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, piperidilo opcionalmente sustituido, etc.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **V-B-2**:



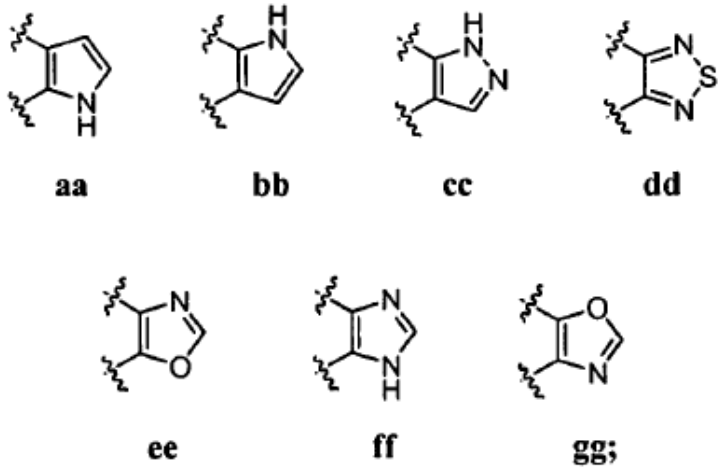
V-B-2

en la que:

el anillo A_2 es un fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, en la que el anillo A_2 y el anillo fenilo condensados entre sí tienen hasta 4 sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre WR^W;
m es 0-4; y
W, R^W, k y R^1 son como se han definido anteriormente.

En una realización, el anillo A_2 es un anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido seleccionado de entre pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o triazolilo.

En una realización, el anillo A_2 es un anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido seleccionado de entre pirrolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo o triazolilo. Los ejemplos de dichos anillos incluyen:



estando dicho anillo opcionalmente sustituido como se ha expuesto anteriormente.

En otra realización, el anillo A_2 es un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido. Los ejemplos de dichos anillos incluyen piridilo, pirazinilo o triazinilo. En otra realización, dicho anillo es piridilo opcionalmente sustituido.

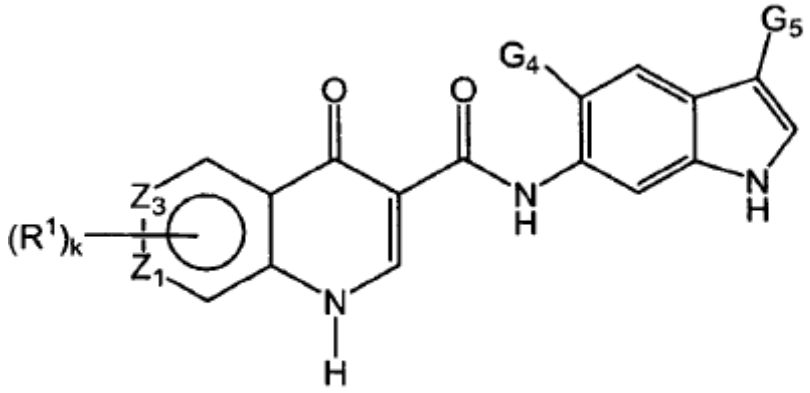
En una realización, el anillo A_2 es fenilo.

En otra realización, el anillo A_2 es pirrolilo, pirazolilo, piridilo o tiadiazolilo.

Los W a modo de ejemplo de las fórmulas **V-B-2** incluyen un enlace -C(O), -C(O)O o -alquileno C_{1-6}.

Los R^W a modo de ejemplo de las fórmulas **V-B-2** incluyen ciano, halo, alifático C_{1-6}, cicloalifático C_{3-6}, arilo, anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S o N, estando dichos alifático, fenilo y heterocíclico independiente y opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados de entre -alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6}, halo, ciano, -OH o $-CF_3$, estando hasta dos unidades de metileno de dicho alifático C_{1-6} o alquilo C_{1-6} opcionalmente reemplazadas por -CO-, -CONR'-, $-CO_2-$, -OCO-, $-NR'CO_2-$, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'CO-, -S-, -NR'-, $-SO_2NR'-$, $-NR'SO_2-$ o $-NR'SO_2NR'-$. En otra realización, R' anterior es alquilo C_{1-4}.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **V-B-3**:



V-B-3

en la que:

G_4 es hidrógeno, halo, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilalquilo C_{1-6}, o un fenilo, en la que G_4 está opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes WR^W; estando hasta dos unidades de carbono de dicho alifático C_{1-6} o alquilo C_{1-6} opcionalmente reemplazadas por -CO-, -CONR'-, $-CO_2-$, -OCO-, $-NR'CO_2-$, -O-, - NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'CO-, -S-, -NR'-, $-SO_2NR'-$, $NR'SO_2-$ o $-NR'SO_2NR'-$;
G_5 es hidrógeno, un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-CF_3$ o -CN;
estando dicho sistema de anillo indol además opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de

manera independiente de entre WR^W.

En una realización, G_4 es hidrógeno; o G_5 es hidrógeno.

En otra realización, G_4 es hidrógeno y G_5 es alifático C_{1-6}, $-CF_3$ o -CN, estando dicho alifático opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, halo, ciano o $-CF_3$, y estando hasta dos unidades de carbono de dicho alifático C_{1-6} o alquilo C_{1-6} opcionalmente reemplazadas por -CO-, -CONR'-, $-CO_2-$, -OCO-, $-NR'CO_2-$, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'CO-, -S-, -NR'-, $-SO_2NR'-$, $-NR'SO_2-$ o $-NR'SO_2NR'-$. En otra realización, R' anterior es alquilo C_{1-4}.

En otra realización, G_4 es hidrógeno y G_5 es ciano, $-CF_3$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, cianometilo, metoxietilo, $-CH_2C(O)OMe$, $-(CH_2)_2-NHC(O)O-$*terc*-butilo o ciclopentilo. En otra realización, G_5 es hidrógeno, CN o $-CF_3$, y G_4 es halo, alifático C_{1-6} o fenilo, estando dicho alifático o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, halo, ciano o CF_3, estando hasta dos unidades de metileno de dicho alifático C_{1-6} o alquilo C_{1-6} opcionalmente reemplazadas por -CO-, -CONR'-, $-CO_2-$, -OCO-, $-NR'CO_2-$, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'CO-, -S-, -NR'-, $-SO_2NR'-$, $-NR'SO_2-$ o $-NR'SO_2NR'-$. En otra realización, G_5 es hidrógeno, CN o $-CF_3$ y G_4 es halo, etoxicarbonilo, *t*-butilo, 2-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, $(4-C(O)NH(CH_2)_2-NMe_2)$-fenilo, 2-metoxi-4-cloro-fenilo, piridin-3-ilo, 4-isopropilfenilo, 2,6-dimetoxifenilo, *sec*-butilaminocarbonilo, etilo, *t*-butilo o piperidin-1-ilcarbonilo.

En otra realización, G_5 es hidrógeno y G_4 es halo, alifático C_{1-6}, o fenilo, en la que dicho alifático o fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, halo, ciano o $-CF_3$, estando hasta dos unidades de carbono de dicho alifático C_{1-6} o alquilo C_{1-6} opcionalmente reemplazadas por -CO-, -CONR'-, $-CO_2-$, -OCO-, $-NR'CO_2-$, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'CO-, -S-, -NR'-, $-SO_2NR'-$, $-NR'SO_2-$ o $-NR'SO_2NR'-$. En otra realización, R' es alquilo C_{1-4}.

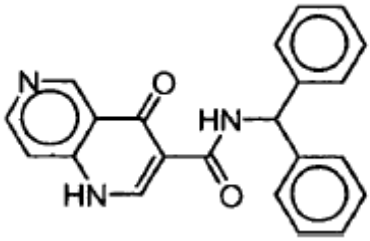
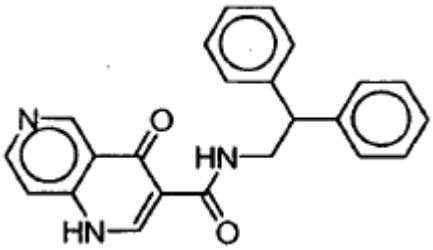
En otra realización, G_5 es hidrógeno y G_4 es halo, $-CF_3$, etoxicarbonilo, *t*-butilo, 2-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, $(4-C(O)NH(CH_2)_2-NMe_2)$-fenilo, 2-metoxi-4-cloro-fenilo, piridin-3-ilo, 4-isopropilfenilo, 2,6-dimetoxifenilo, *sec*-butilaminocarbonilo, etilo, *t*-butilo o piperidin-1-ilcarbonilo.

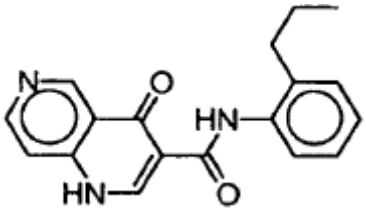
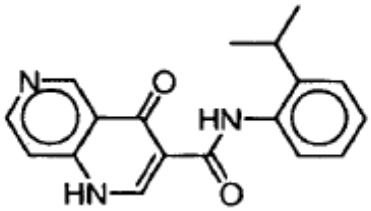
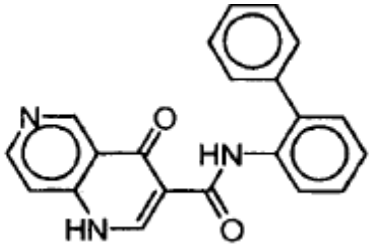
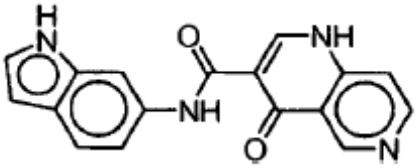
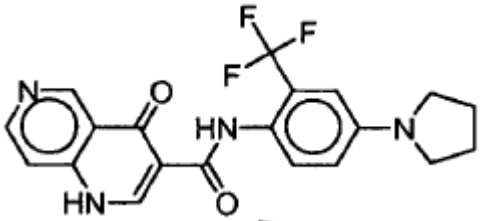
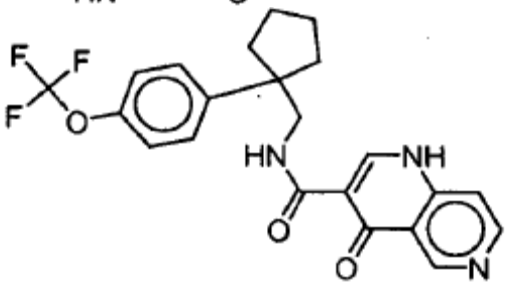
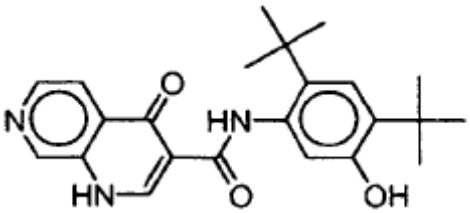
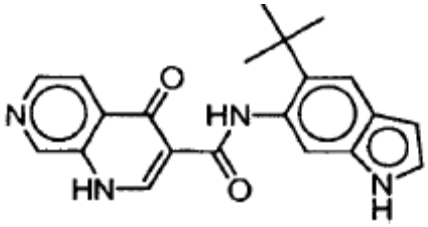
En otra realización, G_4 y G_5 son los dos hidrógeno, y el átomo de nitrógeno de dicho anillo indol está sustituido con alifático C_{1-6}, C(O)(alifático C_{1-6}) o bencilo, estando dicho alifático o bencilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, halo, ciano o $-CF_3$, estando hasta dos unidades de carbono de dicho alifático C_{1-6} o alquilo C_{1-6} opcionalmente reemplazadas por -CO-, -CONR'-, $-CO_2-$, -OCO-, $-NR'CO_2-$, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'CO-, -S-, -NR'-, $-SO_2NR'-$, $-NR'SO_2-$ o $-NR'SO_2NR'-$. En otra realización, R' anterior es alquilo C_{1-4}.

En otra realización, G_4 y G_5 son los dos hidrógeno, y el átomo de nitrógeno de dicho anillo indol está sustituido con acilo, bencilo, $-C(O)CH_2N(Me)C(O)CH_2NHMe$ o etoxicarbonilo.

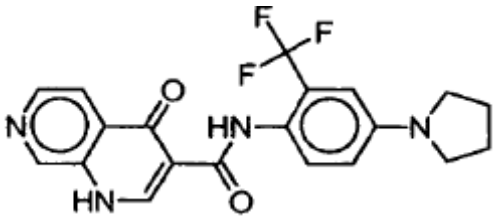
A continuación, se exponen los compuestos representativos de la presente invención en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

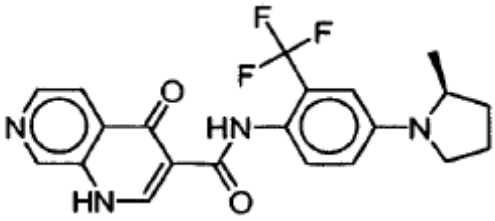
Ejemplo Nº	Nombre	Estructura
1	*N*-benzhidril-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida	
2	*N*-(2,2-difeniletil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida	

3	4-oxo-*N*-(2-propilfenil)-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida	
4	*N*-(2-isopropilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida	
5	*N*-(bifenil-2-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida	
6	*N*-(1*H*-indol-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida	
7	4-oxo-*N*-(4-(pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida	
8	4-oxo-*N*-((1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-ciclopentil)metil)-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida	
9	*N*-(2,4-di-*terc*-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamida	
10	*N*-(5-*terc*-butil-1*H*-indol-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamida	

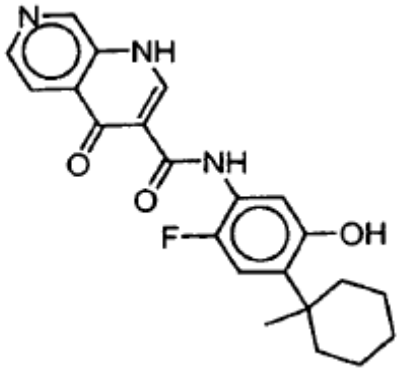
11 4-oxo-*N*-(4-(pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamida



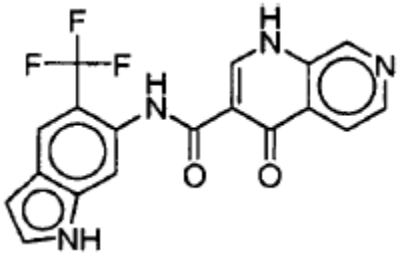
12 (*S*)-*N*-(4-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamida



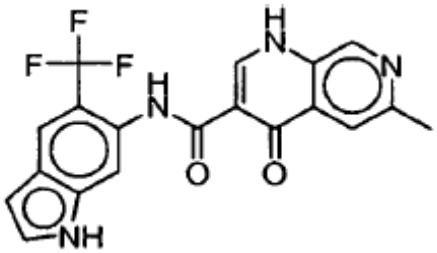
13 *N*-(2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-metilciclohexil)fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamida



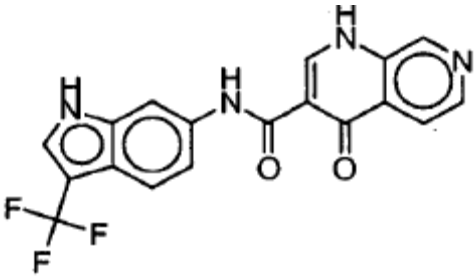
14 4-oxo-*N*-(5-(trifluorometil)-1*H*-indol-6-il)-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamida

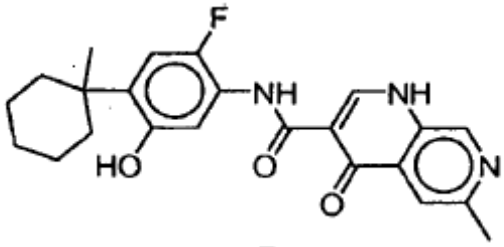
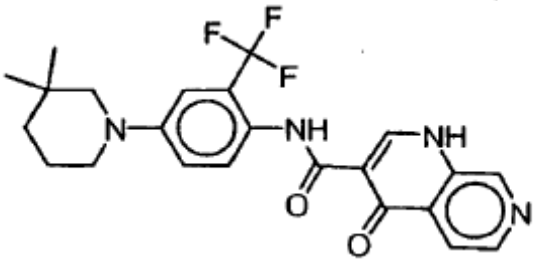


15 6-metil-4-oxo-*N*-(5-(trifluorometil)-1*H*-indol-6-il)-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamida



16 4-oxo-*N*-(3-(trifluorometil)-1*H*-indol-6-il)-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamida



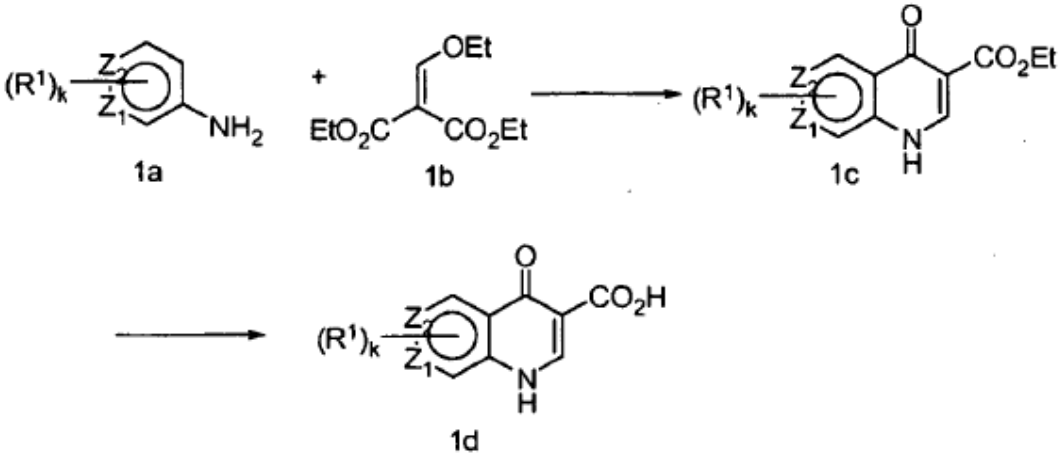
17	*N*-(2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-metilciclohexil)fenil)-6-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamida	
18	*N*-(4-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamida	

4. Esquemas de síntesis generales

Los compuestos de la presente invención se preparan mediante métodos conocidos en la técnica y como se ilustra en los esquemas que figuran a continuación, que son métodos a modo de ejemplo para la preparación de los compuestos de la presente invención.

En un método, se preparan ácidos carboxílicos de naftiridina como se ilustra en el Esquema 1.

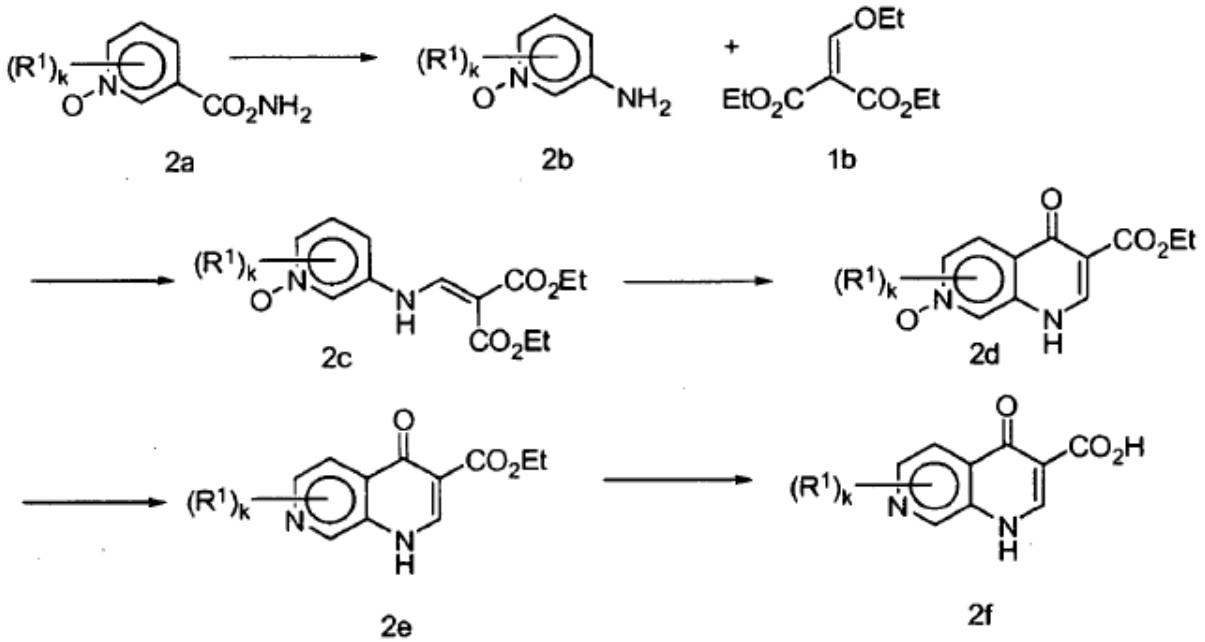
Esquema 1:



En referencia al Esquema 1, un aminopiridina 1a reacciona con el éster de etilideno 1b a temperaturas elevadas en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, Dowtherm® A, propocionando el éster naftiridina 1c. La hidrólisis de 1c con, por ejemplo, hidróxido de sodio acuoso proporciona el ácido de naftiridina 1d.

En otro método, los ácidos carboxílicos de 1,7-naftiridina se pueden preparar usando un aminopiridin-3-*N*-óxido como se ilustra en el Esquema 2.

Esquema 2:



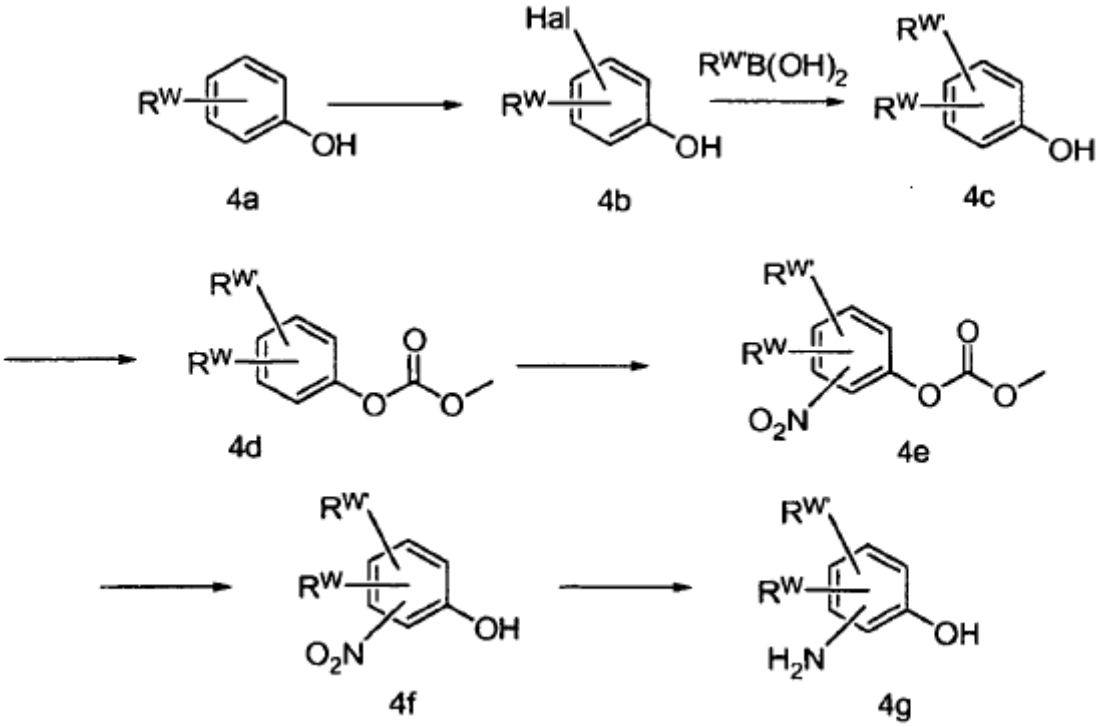
En referencia al Esquema 2, la carboxamida de piridin-n-óxido 2a se somete a reordenamiento de Hofmann mediante oxidación con, por ejemplo, hipoclorito de sodio, proporcionando la amina 2b. La reacción de 2b con el etilidenéster 1b proporciona el 2c intermedio que se cicla a temperatura elevada como se ha descrito previamente, proporcionando la naftiridina 2d. La reducción del *N*-óxido 2d con, por ejemplo, hierro en presencia de ácido acético, proporciona el éster 2e. La hidrólisis de 2e con hidróxido de sodio acuoso proporciona el ácido de naftiridina 2f deseado. Las carboxamidas de naftiridina de la presente invención se pueden preparar a partir de ácidos carboxílicos de naftiridina como se ilustra en el Esquema 3.

Esquema 3:

En referencia al Esquema 3, se puede hacer reaccionar el ácido 3a con cualquier amina para formar amida (3b) usando reactivos de acoplamiento tales como HATU (metanaminio de hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluranio) o T3P (anhídrido de ácido 2-propanofosfónico) en presencia de una base.

Los aminofenoles están disponibles en el mercado o se pueden preparar a partir de materiales de partida de fenol adecuados utilizando metodologías conocidas. Dichas metodologías incluyen, por ejemplo, halogenación, nitración, alquilación y acoplamientos de Suzuki. En el Esquema 4, se describe un ejemplo de dicha estrategia sintética.

Esquema 4:



En referencia al Esquema 4, se puede halogenar un fenol 4a, proporcionando el halofenol 4b. Un acoplamiento de Suzuki con un ácido arilborónico adecuado proporciona el 4c intermedio, en el que $R^{W'}$ es, por ejemplo un resto arilo. El 4e intermedio puede estar protegido como el metilcarbonato 4d. La nitración de 4d en condiciones conocidas proporciona compuesto nitro 4e. La desprotección de 3e da el nitrofenol 4f que se reduce en el aminofenol 4g.

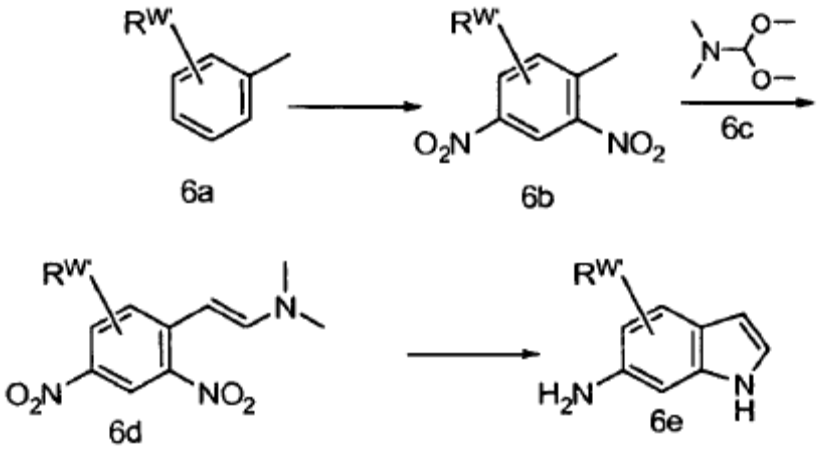
Como alternativa, se pueden preparar ciertos alquilfenoles mediante alquilación de un fenol como se ilustra en el Esquema 5.

Esquema 5:

En referencia al Esquema 5, se puede someter a alquilación un fenol 5a con un alcohol terciario en presencia de un ácido fuerte tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico, proporcionando el 5b intermedio, en el que $R^{W'}$ es un resto alquilo terciario. La preparación del aminofenol correspondiente sigue las etapas que se describen para 4c.

Ciertos amino-indoles se pueden preparar como se ilustra en el Esquema 6.

Esquema 6:

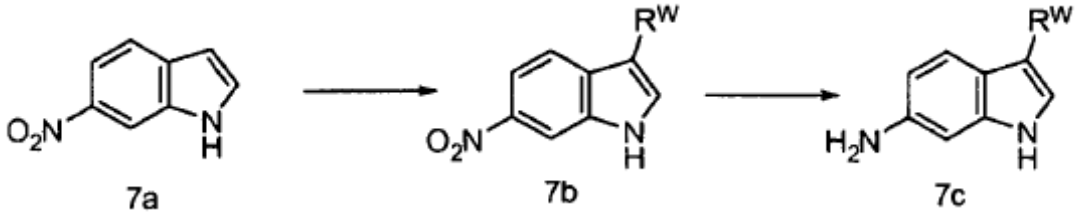


En referencia al Esquema 6, se nitra un tolueno 6a adecuadamente sustituido, proporcionando el compuesto dinitro 6b. Reacción de 5b con el amino-acetal 6c proporciona el compuesto dinitro 6d. La reducción de 6d proporciona el amino-indol 6e.

La 5-trifluorometil-1*H*-indol-6-ilamina se puede preparar usando procedimientos como los descritos por Hadida Ruah, S. S. *et al,* "Modulators of ATP-Binding Cassette Transporters", solicitud PCT Número WO 2006/002421.

En el Esquema 7, se ilustra un método alternativo para la preparación de amino-indoles.

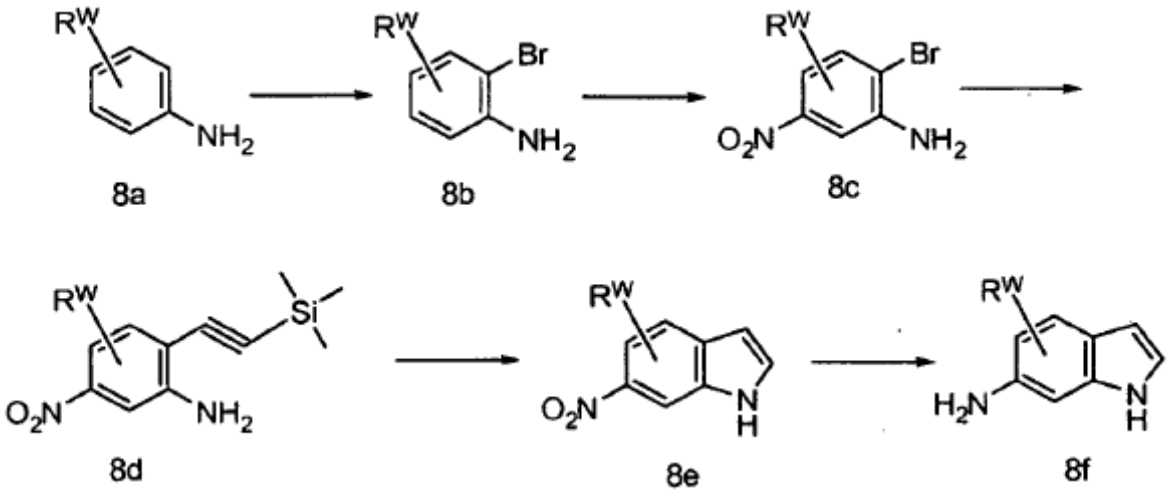
Esquema 6:



En referencia al Esquema 7, el nitroindol 7a se somete a alquilación con un R^W yoduro o bromuro apropiado en presencia de triflato de cinc, TBAI y DIEA, dando el 6b intermedio. La reducción del grupo nitro de 7b proporciona el amino-indol 7c.

En el Esquema 8, se ilustra un método adicional para la preparación de amino-indoles.

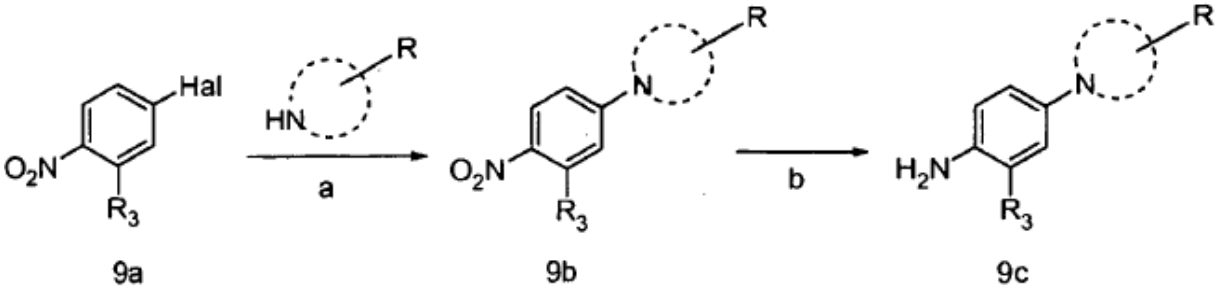
Esquema 8:



En referencia al Esquema 8, se somete a bromación una anilina 8a con, por ejemplo, NBS en DMF, proporcionando la bromo-anilina 8b. La nitración de 8b proporciona el nitro intermedio 8d. La reacción de 8d con trimetilsililacetileno en presencia de un catalizador de paladio, yoduro de cobre y una amina terciaria proporciona el 8d intermedio. El cierre del anillo de 8d usando, por ejemplo, yoduro de cobre proporciona el nitro-indol 8e. La reducción del grupo nitro del 8e proporciona el amino-indol 8f deseado.

Las anilinas están disponibles en el mercado o se pueden preparar a partir de materiales de partida de nitrobenceno adecuados, usando metodologías conocidas. En el Esquema 9, se describe un ejemplo de dicha estrategia sintética.

Esquema 9:

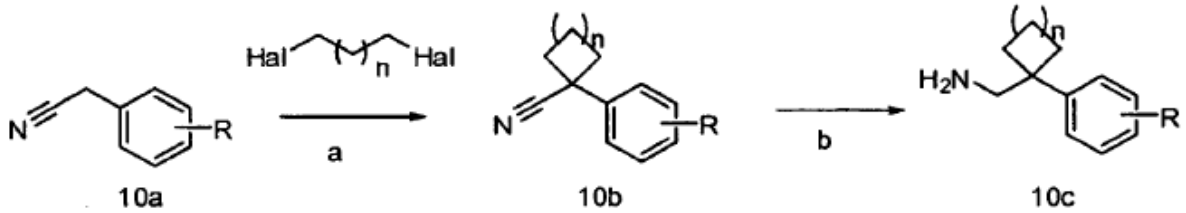


a) DMSO, K_2CO_3, calor o CH_3CN, TEA, calor; (b) H_2, Pd/C, EtOH

En referencia al Esquema 9, el resto de halógeno del compuesto nitro 9a se desplaza con una amina en presencia de una base, dando el compuesto nitro 9b. A continuación, se reduce el grupo nitro posteriormente con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, dando la anilina 9c.

Las alquilaminas se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar a partir de materiales de partida adecuados, usando metodologías conocidas. En el Esquema 10, se describe un ejemplo de dicha estrategia sintética.

Esquema 10:



a) NaH, THF; (b) $LiAlH_4$, Et_2O

En referencia al Esquema 10, se trata el nitrilo 10a con un alcano dihalogenado en presencia de una base, dando el nitrilo 10b. El grupo nitrilo se reduce posteriormente, dando la amina 10c.

5. Usos, formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

Como se ha analizado anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que son útiles como moduladores de los transportadores ABC y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones tales como la fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la fibrinolisis de coagulación 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 células 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, 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, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiformes tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debida a un defecto en el procesamiento

de la proteína priónica), la enfermedad de Fabry, el síndrome de Straussler-Scheinker, EPOC, la enfermedad del ojo seco o la enfermedad de Sjögren.

Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en el que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos que se describen en el presente documento y, opcionalmente, comprenden un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones comprenden opcionalmente además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También se apreciará que ciertos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos. De acuerdo con la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable o un profármaco incluye, pero sin limitación, sales, ésteres, sales de dichos ésteres, o cualquier otro aducto o derivado farmacéuticamente aceptables que, tras su administración a un paciente que lo necesite, sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto descrito de otro modo en el presente documento, o un metabolito o resto del mismo.

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

Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, *et al.,* describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las derivadas de ácidos y bases orgánicos e inorgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son las 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 métodos empleados en la técnica tales como el intercambio de iones. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, 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, valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y N^+(alquilo $C_{1-4})_4$. La presente invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos desvelados en el presente documento. Se pueden obtener productos solubles o dispersables en agua o en aceite mediante dicha cuaternización. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, cationes no tóxicos de 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 además un vehículo o un adyuvante farmacéuticamente aceptable que, como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de entre disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea apropiado para la forma de dosificación deseada en particular. “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 técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio de vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como por la producción de cualquier efecto biológico no deseado u otra interacción de una manera perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y

acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; 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 apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición a juicio del formulador.

Usos de compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un método para tratar una afección, enfermedad o trastorno en el que este implicada la actividad de los transportadores ABC, por ejemplo, de CFTR. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una afección, una enfermedad o un trastorno producido por una deficiencia de la actividad de los transportadores ABC, comprendiendo el método la administración de una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) a un sujeto, preferentemente un mamífero, en necesidad de ello.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la fibrinolisis de coagulación 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 células 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, 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, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiformes tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debida a un defecto en el procesamiento de la proteína priónica), la enfermedad de Fabry, el síndrome de Straussler-Scheinker, EPOC, la enfermedad del ojo seco o la enfermedad de Sjögren, que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la presente invención.

De acuerdo con una realización preferida alternativa, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la fibrosis quística que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la presente invención.

De acuerdo con la invención, una "cantidad eficaz" del compuesto o de la composición farmacéuticamente aceptable es esa cantidad eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una o más de entre fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la fibrinolisis de coagulación 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 células 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, 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, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiformes tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debida a un defecto en el procesamiento de la proteína priónica), la enfermedad de Fabry, el síndrome de Straussler-Scheinker, EPOC, la enfermedad del ojo seco o la enfermedad de Sjögren.

Los compuestos y las composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una o más de entre fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la fibrinolisis de coagulación 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 células 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, 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, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiformes tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debida a un defecto en el procesamiento de la proteína priónica), la enfermedad de Fabry, el síndrome de Straussler-Scheinker, EPOC, la enfermedad del ojo seco o la enfermedad de Sjögren.

En una realización, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento o la disminución de la gravedad de la fibrosis quística en un paciente.

En ciertas realizaciones, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística en pacientes que presentan una actividad de CFTR residual en la membrana apical de los epitelios respiratorios y no respiratorios. La presencia de la actividad de CFTR residual en la superficie epitelial se puede detectar fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, técnicas electrofisiológicas, bioquímicas o histoquímicas convencionales. Dichos métodos identifican la actividad de CFTR mediante técnicas electrofisiológicas *in vivo* o *ex vivo*, la medición de las concentraciones de Cl^- en sudor y saliva, o técnicas bioquímicas o histoquímicas *ex vivo* para hacer un seguimiento de la densidad de la superficie celular. Mediante dichos métodos, se puede detectar fácilmente la actividad de CFTR residual en pacientes heterocigóticos u homocigóticos para una variedad de mutaciones diferentes, incluyendo los pacientes homocigóticos o heterocigóticos para la mutación más común, ΔF508.

En otra realización, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento o la disminución de la gravedad de la fibrosis quística en pacientes que tienen actividad de CFTR residual inducida o aumentada mediante métodos farmacológicos o terapia génica. Dichos métodos aumentan la cantidad de CFTR presente en la superficie celular, induciendo así una actividad de CFTR ausente hasta ese momento en un paciente o aumentando el nivel existente de actividad de CFTR residual en un paciente.

En una realización, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento o la disminución de la gravedad de la fibrosis quística en pacientes en ciertos genotipos que presentan actividad de CFTR residual, por ejemplo, mutaciones de clase III (regulación, y apertura y cierre afectados), mutaciones de clase IV (conductancia afectada) o mutaciones de clase V (síntesis reducida) (Lee R. Choo-Kang, Pamela L., Zeitlin, “Type I, II, III, IV, and V cystic fibrosis Tansmembrane Conductance Regulator Defects and Opportunities of Therapy”; *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 6:521 - 529, 2000). Otros genotipos de pacientes que presentan actividad de CFTR residual incluyen pacientes homocigóticos para una de estas clases o heterocigóticos con cualquier otra clase de mutaciones, incluyendo mutaciones de clase I, mutaciones de clase II o una mutación que carezca de clasificación.

En una realización, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento o la disminución de la gravedad de la fibrosis quística en pacientes en ciertos fenotipos clínicos, por ejemplo, un fenotipo clínico de leve a moderado que se relaciona normalmente con la cantidad de actividad de CFTR residual de la membrana apical de los epitelios. Dichos fenotipos incluyen pacientes que presentan insuficiencia pancreática o pacientes diagnosticados de pancreatitis idiopática o ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes, o enfermedad pulmonar leve.

La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, de la gravedad de la infección, del agente en particular, de su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en forma de dosificación unitaria por su facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente diferenciada de agente apropiado para el paciente que se va a tratar. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención lo decidirá el médico dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente; el momento de la administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidiendo con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en la técnica médica. 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 otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, pomadas o gotas), bucal, como un pulverizado oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se esté tratando. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar por

vía oral o 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 de sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquida para una administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Aparte de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumes.

Se pueden formular preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. 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, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer, U.S.P y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico.

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

Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto 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 velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad 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 compuesto administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas inyectables de liberación prolongada se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la proporción del compuesto con respecto al polímero y de la naturaleza del polímero empleado en particular, es posible controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de liberación prolongada mediante el atrapamiento del compuesto en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

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

Las formas de dosificación sólidas para una administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, 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, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; e) agentes retardantes de 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 monoestearato de glicerilo; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

También se pueden emplear como cargas composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas, usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares. Las formas de dosificación sólidas 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 opacificantes, y también pueden ser de una composición que libere el/los principio/s activo/s solamente, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente de una forma retardada. Los ejemplos de composiciones de embebimiento que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas, usando excipientes tales como lactosa o azúcares 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 sólidas 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 la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, 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 práctica habitual, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de fabricación de comprimidos y otros adyuvantes para la fabricación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamiento. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere el/los principio/s activo/s solamente, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente de forma retardada. Los ejemplos de composiciones de embebimiento que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para una administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizados, inhaladores o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que pueda ser necesario. También se contemplan dentro del alcance de la presente invención las formulaciones oftálmicas, gotas óticas y colirios. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar una administración controlada de un compuesto al organismo. Dichas formas de dosificación se preparan disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Como se describe anteriormente en general, los compuestos de la invención son útiles como moduladores de transportadores ABC. Así pues, sin el deseo de quedar vinculados a teoría alguna, los compuestos y las composiciones son particularmente útiles para el tratamiento o la reducción de la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en el que esté implicada la hiperactividad o inactividad de los transportadores ABC en la enfermedad, afección o trastorno. Cuando la hiperactividad o la inactividad de un transportador ABC están implicadas en una determinada enfermedad, afección o trastorno, la enfermedad, la afección o el trastorno también se pueden denominar “enfermedad, afección o trastorno mediado por un transportador ABC”. Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento o disminución de la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno que tienen que ver con la hiperactividad o la inactividad de un transportador ABC en el estado patológico.

La actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como un modulador de un transportador ABC se puede ensayar de acuerdo con métodos descritos en general en la técnica y en los ejemplos del presente documento.

También se apreciará que los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden emplear en terapias de combinación; es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden administrar al mismo tiempo que, antes de, o después de uno o más agentes terapéuticos o procedimientos médicos deseados distintos. La combinación particular de terapias (agentes terapéuticos o procedimientos) por emplear en una pauta de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los agentes terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico que se desee conseguir. También se apreciará que las terapias empleadas pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención se puede administrar al mismo tiempo que otro agente usado para tratar el mismo trastorno), o pueden conseguir efectos diferentes (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso). Como se usan 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 "apropiados para la enfermedad o afección que se está tratando".

En una realización, el agente adicional se selecciona de entre un agente mucolítico, un broncodilatador, un agente antibiótico o antiinfeccioso, un agente antiinflamatorio, un modulador de CFTR distinto de un compuesto de la presente invención o un agente nutricional.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será superior a la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprenda ese agente terapéutico

como único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones desveladas actualmente variará del aproximadamente 50 % al 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención o las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden incorporar en composiciones para el recubrimiento de un dispositivo médico implantable tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares 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 en general anteriormente, y en las clases y subclases del presente documento, y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. En otro aspecto más, la presente invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la presente invención, como se ha descrito en general anteriormente, y en las clases y subclases del presente documento, y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. En las patentes de EE.UU. Nº 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121, se describen recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos. Los recubrimientos son normalmente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etilenvinilo y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden estar opcionalmente recubiertos además por una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada a la composición.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de la invención para su uso en la modulación de la actividad de los transportadores ABC en una muestra biológica o un paciente (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*), comprendiendo dicho método administrar al paciente o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula **I** o una composición que comprenda dicho compuesto. La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsiado obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lagrimas y otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La modulación de la actividad de los transportadores ABC, por ejemplo, de CFTR, en una muestra biológica es útil para una variedad de fines que son conocidos para el experto en la materia. Los ejemplos de dichos fines incluyen, pero sin limitación, el estudio de los transportadores ABC en los fenómenos biológicos y patológicos; y la evaluación comparativa de nuevos moduladores de los transportadores ABC.

En otra realización más, se proporciona un método de modulación de la actividad de un canal de aniones *in vitro* o *in vivo*, que comprende la etapa de poner en contacto dicho canal con un compuesto de fórmula (I). En realizaciones preferidas, el canal de aniones es un canal de cloruro o un canal de bicarbonato. En otras realizaciones preferidas, el canal de aniones es un canal de cloruro.

De acuerdo con una realización alternativa, la presente invención proporciona un método para aumentar el 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**). La expresión “transportador de ABC funcional” como se utiliza en el presente documento, significa un transportador de ABC que es capaz de realizar una actividad transportadora. En realizaciones preferidas, dicho transportador ABC funcional es CFTR.

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

El ensayo óptico del potencial de membrana utiliza 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 la instrumentación para medir cambios de fluorescencia tales como el lector de sonda de voltaje/iones (VIPR) (Véase, Gonzalez, J. E., K. Oades, *et al.,* (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" *Drug Discov Today* 4(9): 431-439).

Estos ensayos sensibles al voltaje están basados en el cambio en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) entre el colorante sensible al voltaje soluble en la membrana $DiSBAC_2(3)$ y un fosfolípido fluorescente, CC2-DMPE, que se une a la hoja externa de la membrana plasmática y actúa como donante de FRET. Los cambios en el potencial de membrana (V_m) hacen que el $DiSBAC_2(3)$ cargado negativamente se redistribuya a través de la membrana plasmática y que, por consiguiente, la cantidad de transferencia de energía del CC2-DMPE cambie. Los cambios en la emisión de fluorescencia se pueden controlar usando VIPR™ II, que es un manipulador de líquidos y detector fluorescente integrados diseñados para realizar exploraciones basadas en células en placas de microtitulación de 96 o 384 pocillos.

Se describe un kit para su uso en la medición de la actividad de un transportador ABC o 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 y b) medir la actividad de dicho transportador ABC o un fragmento del mismo. En una realización, el kit comprende además instrucciones para a) poner en contacto una composición adicional con la muestra biológica; b) medir la actividad de dicho transportador ABC, o 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 preferidas, el kit se usa para medir la densidad de CFTR.

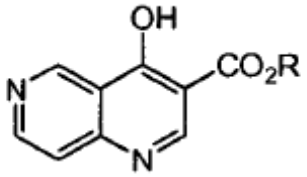
Para que la invención descrita en el presente documento se pueda entender de una manera más completa, se exponen los siguientes ejemplos. Se debe entender que estos ejemplos son meramente para fines ilustrativos y que, de ningún modo, se deben interpretar como limitantes de la presente invención.

Preparaciones y ejemplos

A. Preparación de ácidos carboxílicos de naftiridina

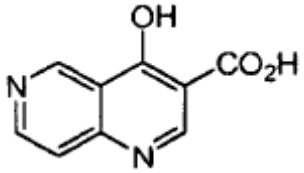
Preparación 1: **Ácido 4-hidroxi-1,6-naftiridina-3-carboxílico**

Etapa 1: **4-hidroxi-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo**



A Dowtherm A (150 ml), se añadió 3-aminopiridina (4,8 g, 50 mmol) y 2-(etoximetilen)malonato de dietilo (4,8 g, 50 mmol). Se agitó la mezcla y se calentó hasta 150 ºC hasta que se eliminó el alcohol por destilación. A continuación, se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante 1 hora, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se retiró el precipitado por filtración y se lavó con éter de petróleo, obteniéndose el compuesto del título (2,6 g) en forma de un polvo de color marrón.

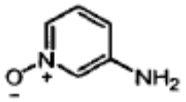
Etapa 2: **ácido 4-hidroxi-1,6-naftiridin-3-carboxílico**



Se sometió a reflujo 4-hidroxi-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo (2,6 g, 11 mmol) durante seis horas con hidróxido de sodio (25 ml, 4 %). Se decoloró la solución caliente con carbón vegetal, se filtró y se acidificó hasta pH 3. Tras enfriar, se retiró el precipitado por filtración, se lavó con agua y se secó, dando el compuesto del título (1,3 g) en forma de un polvo de color tostado. RMN de ^{1}H (DMSO-d_6): δ: 14,66 (s, 1 H), 12,8-14 (s ancho, 1 H), 9,42 (s, 1H), 8,98 (s, 1 H), 8,80 (d, J = 5,6, 1H), 7,69 (d, J = 5,6, 1 H), EM (IEN) m/e ($M+H^+$) 191,12.

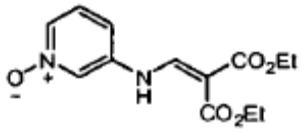
Preparación 2: ácido 4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxílico

Etapa 1: **1-óxido de 3-aminopiridina de dietilo**



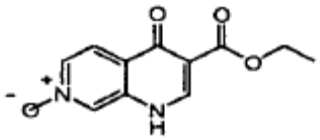
A una solución de NaOCl (9,0 %, 100,0 ml), se añadió NaOH (9,3 g, 232 mmol). Se agitó la mezcla en un baño de hielo hasta que se obtuvo una solución. A continuación, se añadió a la mezcla *N*-óxido de nicotinamida (8,0 g, 58,0 mmol) y se agitó la reacción durante 15 minutos a temperatura ambiente. Entonces, se calentó la mezcla hasta 90 ºC hasta que se observó un intenso color burdeos. A continuación, se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se ajustó a pH 2 con HCl conc. que se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. Se extrajo el residuo con etanol caliente (50 x 6 ml). Se combinó el extracto, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de sílice (metanol/CH_2Cl_2, 5 %), dando el compuesto del título (3,0 g). RMN de ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 7,75-7,74 (m, 1 H), 7,58 40 (dd, J = 1,2; 6,4 Hz, 1 H), 7,21-7,18 (m, 1 H), 6,91 (dd, J = 1,6; 8,4 Hz, 1 H).

Etapa 2: **1-óxido de 3-(3-etoxi-2-(etoxicarbonil)-3-oxoprop-1-enilamino)piridina**



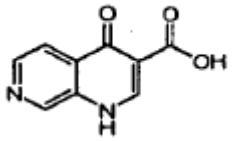
Se calentó hasta 130 ºC una mezcla de 1-óxido 3-aminopiridina de dietilo (3,0 g, 27,3 mmol) y 2-(etoximetilen)malonato de dietilo (11,8 g, 54,6 mmol) bajo una trampa de Dean-Stark durante 2 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se agitó la mezcla con etanol (100 ml). Se recogió el sólido por filtración, se lavó con éter de petróleo (100 ml) y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título (6,0 g). RMN de ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 8,40-8,39 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,01 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,46-7,44 (m, 1 H), 4,22 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,14 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 6 H).

Etapa 3: **4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-7-óxido-3-carboxilato de etilo**



A una solución a reflujo de Dowtherm A (120 ml), se añadió 1-óxido de 3-(3-etoxi-2-(etoxicarbonil)-3-oxoprop-1-enilamino)piridina (4,0 g, 14,2 mmol), luego se agitó la mezcla a reflujo durante 15 min y se enfrío rápidamente hasta la temperatura ambiente, y se añadió hexano (200 ml). Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con etanol caliente (20 ml) y luego con hexano (50 ml), y se secó al vacío, produciendo el compuesto del título (1,55 g), que se usó en la siguiente etapa sin mayor purificación. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO) δ 12,36 (s ancho, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 4,22 (c, J = 5,4, 2 H), 1,29 (t, J = 5,4 Hz , 3 H).

Etapa 4: **ácido 4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxílico**

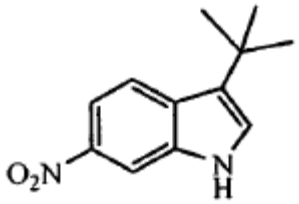


Se agitó una suspensión de 4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-7-óxido-3-carboxilato de etilo (700 mg, 2,98 mmol) y hierro en polvo (500 mg) en ácido acético (12 ml) y piridina (2,5 ml) durante 2 h a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente al vacío, y el residuo se agitó en agua (15 ml) y se añadió NaOH al 40 % para volver la solución ligeramente básica (-5 ml). Se calentó la mezcla hasta 100 ºC durante 30 min. Se enfrió la mezcla de reacción y se filtró, y el sólido se lavó con agua (5 ml). Se acidificó el filtrado usando ácido clorhídrico acuoso IN. Se formó un precipitado y se retiró por filtración, se lavó con agua fría y se secó al vacío, produciendo el compuesto del título (193 mg). RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO) δ 14,80 (s ancho, 1 H), 13,6 (s ancho, 1H), 9,26 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 8,72 (m, 1 H), 8,13 (s, 1H).

B. Preparación de aminas

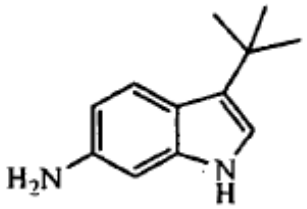
Preparación 3: **3-*terc*-Butil-1*H*-indol-6-ilamina**

Etapa 1: **3-*terc*-butil-6-nitro-1*H*-indol**



A una mezcla de 6-nitroindol (1 g, 6,2 mmol), triflato de cinc (2,06 g, 5,7 mmol) y TBAI (1,7 g, 5,16 mmol) en tolueno anhidro (11 ml), se añadió DIEA (1,47 g, 11,4 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 min a 120 ºC, seguido de la adición de bromuro de *t*-butilo (0,707 g, 5,16 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 45 min a 120 ºC. Se separó el sólido por filtración, y se concentró el filtrado a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 20:1), dando 3-*terc*-butil-6-nitro-1*H*-indol en forma de un sólido de color amarillo (0,25 g). RMN de ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 2,1; 14,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 1,46 (s, 9H).

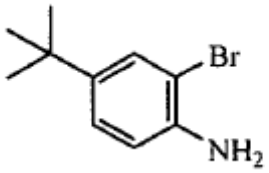
Etapa 2: **3-*terc*-butil-1*H*-indol-6-ilamina**



Se agitó una suspensión de 3-*terc*-butil-6-nitro-1*H*-indol (3,0 g, 13,7 mmol) y Ni Raney (0,5 g) en etanol a temperatura ambiente bajo H_2 (1 atm) durante 3 h. Se separó el catalizador por filtración y se concentró el filtrado a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 4:1), dando 3-*terc*-butil-1*H*-indol-6-ilamina (2,0 g) en forma de un sólido gris. RMN de ^{1}H ($CDCl_3$): δ 7,58 (m, 2H), 6,73 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,57 (dd, J = 0,8; 8,6 Hz, 1H), 3,60 (s ancho, 2H), 1,42 (s, 9H).

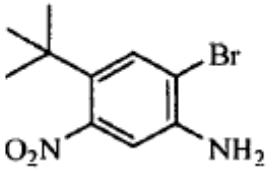
Preparación 4: ***N*-(5-*terc*-Butil-1*H*-indol-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamida**

Etapa 1: **2-bromo-4-*terc*-butil-fenilamina**



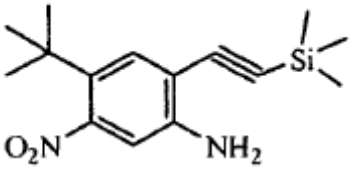
A una solución de 4-*terc*-butil-fenilamina (447 g, 3 mol) en DMF (500 ml), se añadió NBS (531 g, 3 10 mol) gota a gota en DMF (500 ml) a temperatura ambiente. Tras completarse la adición, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin mayor purificación.

Etapa 2: **2-bromo-4-*terc*-butil-5-nitro-fenilamina**



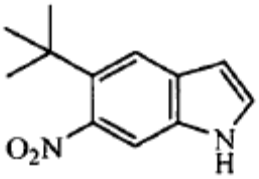
Se añadió 2-bromo-4-*terc*-butil-fenilamina (162 g, 0,71 mol) gota a gota a H_2SO_4 (410 ml) a temperatura ambiente, produciendo una solución transparente. A continuación, se enfrió esta solución transparente hasta una temperatura de -5 a -10 ºC. Se añadió una solución de KNO_3 (82,5 g, 0,82 mol) en H_2SO_4 (410 ml) gota a gota mientras se mantenía la temperatura entre -5 y -10 ºC. Una vez completada, se vertió la mezcla de reacción en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con Na_2CO_3 al 5 % y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo 1/10), dando 2-bromo-4-*terc*-butil-5-nitro-fenilamina en forma de un sólido de color amarillo (152 g).

Etapa 3: **4-*terc*-butil-5-nitro-2-trimetilsilaniletinil-fenilamina**



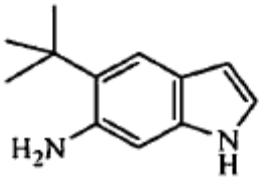
A una mezcla de 2-bromo-4-*terc*-butil-5-nitro-fenilamina (27,3 g, 100 mmol) en tolueno (200 ml) y agua (100 ml), se añadieron Et_3N (27,9 ml, 200 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2,11 g, 3 mmol), CuI (950 mg, 0,5 mmol) y acetileno de trimetilsililo (21,2 ml, 150 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción hasta 70 ºC en un matraz cerrado herméticamente a presión durante 2,5 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. Se lavó la torta del filtro con EtOAc. Se lavó el filtrado combinado con solución de NH_4OH al 5 % y agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 0-10 %/éter de petróleo), proporcionando 4-*terc*-butil-5-nitro-2- trimetilsilaniletinilfenilamina en forma de un líquido viscoso de color marrón (25 g, 81 %).

Etapa 4: **5-*terc*-butil-6-nitro-1*H*-indol**



A una solución de 4-*terc*-butil-5-nitro-2-trimetilsilaniletinilfenilamina (25 g, 86 mmol) en DMF (100 ml), se añadió CuI (8,2 g, 43 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla hasta 135 ºC en un matraz cerrado herméticamente a presión durante una noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. La torta del filtro se lavó con EtOAc. Se lavó el filtrado combinado con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (EtOAc al 10-20 %/ Hexano), proporcionando 5-*terc*-butil-6-nitro-1*H*-indol en forma de un sólido de color amarillo (12,9 g).

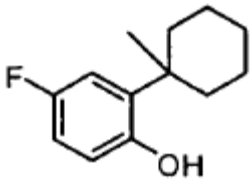
Etapa 5: **5-*terc*-butil-1*H*-indol-6-ilamina**



Se añadió Ni Raney (3 g) a 5-*terc*-butil-6-nitro-1*H*-indol (14,7 g, 67 mmol) en metanol (100 ml). Se agitó la mezcla en atmósfera de hidrógeno (1 atm) a 30 ºC durante 3 h. Se separó el catalizador por filtración. Se secó el filtrado sobre Na_2SO_4 y se concentró. El aceite viscoso de color marrón oscuro en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 10-20 %/éter de petróleo), dando 5-*terc*-butil-1*H*-indol-6-ilamina en forma de un sólido de color gris (11 g). RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,3 (s ancho, 1H), 7,2 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,1 (m, 1H), 4,4 (s ancho, 2H), 1,3 (s, 9H).

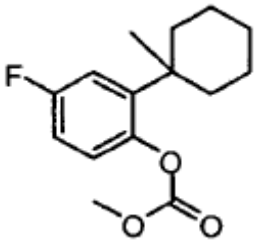
Preparación 5: **Carbonato de 5-amino-4-fluoro-2-(1-metilciclohexil)fenilmetilo**

Etapa 1: **4-fluoro-2-(1-metilciclohexil)fenol**



Se trataron 4-fluorofenol (41,8 g, 373 mmol) y 1-metilciclohexanol (63,8 g, 560 mmol) disueltos en 600 ml de CH_2Cl_2 seco, con ácido sulfúrico concentrado (98 %, 22,3 ml, 418 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 50 horas. A continuación, se extrajo la mezcla de reacción mediante CH_2Cl_2 (250 ml x 3). Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando 4-fluoro-2-(1-metilciclohexil)fenol en forma de un aceite verde oscuro ~47,6 g. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,00 (dd, J = 3,2; 11,2 Hz, 1H), 6,76-6,71 (m, 1H), 6,62-6,59 (m, 1H), 5,27 (s ancho, 1H), 2,13-2,07 (m, 2H), 1,70-1,37 (m, 8H), 1,32 (s, 3H).

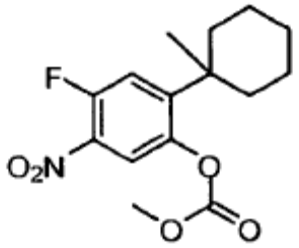
Etapa 2: **carbonato de 4-fluoro-2-(1-metilciclohexil)fenilmetilo**



A una solución de 4-fluoro-2-(1-metilciclohexil)fenol (23,5 g, 113 mmol), TEA (31 ml, 226 mmol) y DMAP (700 mg, 5,7 mmol) en CH_2Cl_2 (250 ml), se añadió cloroformiato de metilo gota a gota a 0 ºC. Se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en hielo picado y se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml x 3). Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó al vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice diluido con (hexano:acetato de etilo =100:1), dando carbonato de 4-fluoro-2-(1-metilciclohexil)fenilmetilo en forma de un aceite de color marrón rojizo (43,9 g,

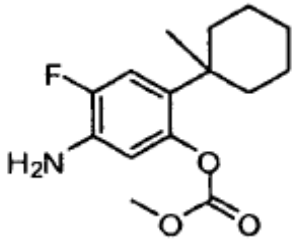
rendimiento del 72,1 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,10 (dd, J = 3,2; 11,2 Hz, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,66-1,36 (m, 8H), 1,23 (s, 3H).

Etapa 3: **carbonato de 4-fluoro-2-(1-metilciclohexil)-5-nitrofenilmetilo**



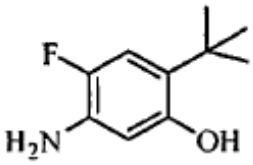
A una solución de carbonato de 4-fluoro-2-(1-metilciclohexil)fenilmetilo (21,5 g, 81 mmol) en 10 ml de ácido sulfúrico concentrado, se añadió gota a gota una mezcla enfriada con hielo de ácido sulfúrico concentrado (120 ml) y KNO_3 (8,2 g, 81 mmol) a 0 ºC. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 15 min mientras se calentaba hasta la temperatura ambiente, se vertió sobre hielo picado, se extrajo con acetato de etilo (120 ml x 3). Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:1), dando carbonato de 4-fluoro-2-(1-metilciclohexil)-5-nitrofenilmetilo en forma de un aceite de color amarillo (40,8 g, rendimiento del 81 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,73-1,45 (m, 8H), 1,39 (s, 3H).

Etapa 4: **carbonato de 5-amino-4-fluoro-2-(1-metilciclohexil)fenilmetilo**



A una solución de carbonato de 4-fluoro-2-(1-metilciclohexil)-5-nitrofenilmetilo (24,1 g, 77,5 mmol) en 220 ml de CH_3OH, se añadió Pd/C (¡10 %, 9,6 g), y luego se añadió formiato de amonio (26,7 g, 445 mmol) en porciones a la mezcla de reacción anterior a temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice diluido con hexano:acetato de etilo = 50: 1, dando carbonato de 5-amino-4-fluoro-2-(1-metilciclohexil)fenilmetilo en forma de un aceite de color marrón rojizo (17,9 g, rendimiento del 82 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,99 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 6,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3 H), 3,43 (s ancho, 2H), 1,96-1,91 (m, 2H), 1,58-1,38 (m, 8H), 1,18 (s, 3H): EM *m/z*: 281,9 $[M+H]^+$.

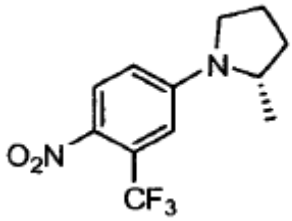
Etapa 5: **2-terc-butil-5-amino-4-fluorofenol**



A una solución a reflujo de 2-terc-butil-4-fluoro-5-nitrofenol (400 mg, 1,88 mmol) y formiato de amonio (400 mg, 6,1 mmol) en EtOH (20 ml), se añadió Pd-C al 5 % (260 mg). Se sometió la mezcla a reflujo durante 1 h más, se enfrió y se filtró a través de Celite. Se eliminó el disolvente por evaporación, dando 2-*terc*-butil-5-amino-4-fluorofenol (550 mg). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s ancho, 1H), 6,66 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,74 (s ancho, 2H), 1,26 (s, 9H); tiempo de retención de la HPLC = 2,58 min, CH_3CN al 10-99 %, serie de 5 min; EM (IEN) 184,0 *m/z* (MH^+).

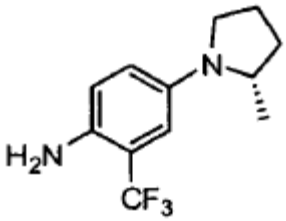
Preparación 6: **(*S*)-4-(2-Metilpirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)anilina**

Etapa 1: **(*S*)-2-metil-1-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidina**



Se calentó una solución de (*R*)-3-metilpirrolidina (1,000 g, 8,226 mmol), 4-fluoro-1-nitro-2-(trifluorometil)benceno (1,72 g, 8,226 mmol) y Et_3N (2,080 g, 2,865 ml, 20,56 mmol) en ACN hasta 80 ºC durante 5 horas. Se enfrió la reacción hasta TA, se inactivó con agua, se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con DCM. Se lavó la capa orgánica combinada con HCl 1 M, eliminando la amina sin reaccionar. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró, dando (*S*)-3-metil-1-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidina (1,97 g, 7,184 mmol) EM: 275,0 *m/z* (MH^+).

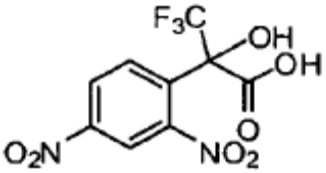
Etapa 2: **(*S*)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)anilina**



Se purgó con N_2 un matraz cargado con (*S*)-3-metil-1-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidina (1 g, 3,646 mmol) y paladio (100 mg, 0,9397 mmol) tras lo que se sometió al vacío. Se añadió metanol (10 ml) en atmósfera inerte tras lo que se sometió al vacío. Se introdujo la reacción en atmósfera de hidrógeno y se agitó la reacción durante una noche. Se retiró el Pd/C por filtración y se eliminó el disolvente a presión reducida, dando (*S*)-4-(3-metilpirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)anilina (850 mg, 95 %) EM: 245,0 *m/z* (MH^+).

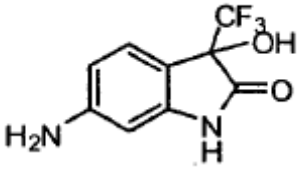
Preparación 7: **3-(Trifluorometil)-1*H*-indol-6-amina**

Etapa 1: 2-(2,4-dinitrofenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoato de metilo



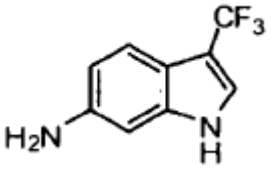
A una solución de 1,4-dinitroyodobenceno (2,12 g, 7,21 mmol) en THF anhidro (11,0 ml) a -78 ºC en atmósfera de nitrógeno, se añadió cloruro de fenilmagnesio (2 M en THF) (4,0 ml, 8,0 mmol, 1,1 eq) gota a gota. Se agitó la solución de color rojo oscuro durante 30 min a -78 ºC, y luego se añadió metiltrifluoropiruvato (0,75 ml, 8,65 mmol, 1,2 eq) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a -78 ºC y durante 2 h a temperatura ambiente. Se enfrió la reacción hasta -10 ºC y se inactivó mediante la adición de HCl 1 M (6 ml). Se diluyó la mezcla con agua (10 ml) y DCM (30 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, usando un gradiente de acetato de etilo al 0,5-30 % en hexanos, produciendo 1,4 g de 2-(2,4-dinitrofenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoato de metilo (1,34 g, 60 %).

Etapa 2: 6-amino-3-hidroxi-3-(trifluorometil)indolin-2-ona



A una solución de 2-(2,4-dinitrofenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoato de metilo (1,3 g, 4,01 mmol) en acetato de etilo (18 ml), se añadió sucesivamente HCl a pH 3 (5,2 ml), y luego PdC (350 mg) en acetato de etilo (3 ml). Se agitó vigorosamente la mezcla durante una noche en atmósfera de H_2 (1 atm). Se separó el catalizador por filtración a través de Celite y se concentró el filtrado a sequedad. Se repartió el residuo en bruto obtenido entre DCM (25 ml) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (15 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa en DCM (2 x 25 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, usando un gradiente de acetato de etilo al 50-100 % en hexanos, dando 6-amino-3-hidroxi-3-(trifluorometil)indolin-2-ona (921 mg, 99 %)

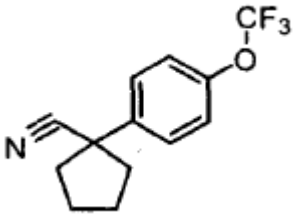
Etapa 3: 3-(trifluorometil)-1*H*-indol-6-amina



A una solución de 6-amino-3-hidroxi-3-(trifluorometil)indolin-2-ona (58 mg, 0,25 mmol) en THF anhidro (0,5 ml) a 0 ºC, se añadió complejo de THF y BH_3 (1 M en THF) (1 ml, 0,95 mmol, 4 eq) gota a gota. Se agitó la mezcla durante 5 min a 0 ºC, y luego durante 3 h a temperatura ambiente. Se inactivó la reacción mediante la adición muy lenta de HCl 6 M (3,5 ml) hasta que dejó de observarse la liberación de gas. A continuación, se agitó la mezcla a 80 ºC durante 2 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo sólido obtenido en DMF (3 ml), se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (ACN al 10-99 % en agua), dando 3-(trifluorometil)-1*H*-indol-6-amina (30 mg, 54 %, sal TFA).

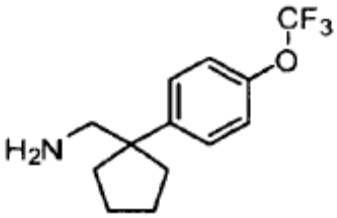
Preparación 8: **(1-(4-(Trifluorometoxi)fenil)ciclopentil)metanamina**

Etapa 1: 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopentanocarbonitrilo



A hidruro de sodio (600 mg, 15 mmol) en THF anhidro (5 ml) a 0 ºC, se añadió gota a gota 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetonitrilo (1.006 mg, 5 mmol), y se agitó luego la mezcla de reacción durante 5 min, tras lo que se añadió dibromobutano (1.075 mg, 5 mmol) gota a gota. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 16 h, luego se enfrió hasta 0 ºC, se inactivó con MeOH (1 ml), se diluyó con EtOAC (50 ml) y se lavó con salmuera (3 x 50 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío, dando 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopentanocarbonitrilo en forma de un aceite de color amarillo (905 mg, 71 %). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,50 (dd, J = 2,1; 6,7 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,53-2,49 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 6H).

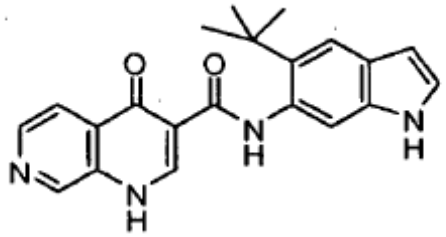
Etapa 2: (1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopentil)metanamina



A hidruro de litio y aluminio (379 mg, 10 mmol) en Et_2O (10 ml), se añadió gota a gota una solución de 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopentanocarbonitrilo (905 mg, 4 mmol) en Et_2O (5 ml) a 0 ºC. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 16 h y luego se inactivó con solución saturada de sulfato de sodio (3 ml) y se extrajo con Et_2O. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio y se evaporó al vacío, dando (1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopentil)metanamina en forma de un aceite (810 mg, 77 %).

C. Preparación de carboxamidas de naftiridina

Preparación 9: ***N*-(5-*terc*-Butil-1*H*-indol-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamida**



A ácido 4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxílico (48 mg, 0,25 mmol), 5-*terc*-butil-1*H*-indol-6-amina (48 mg, 0,25 mmol) en DMF (1 ml), se añadió HATU (106 mg, 0,28 mmol), seguido de trietilamina (106 µl, 0,76 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 80 ºC durante 16 h. A continuación, se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC de fase inversa con ACN al 10-99 % en agua, dando *N*-(5-terc-butil-1*H*-indol-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamida. EM *m/z*: 361,5 $[M+H]^+$.

En la Tabla 2, se proporcionan los datos analíticos para los compuestos de la Tabla 1.

Tabla 2

Comp. Nº	EMCL M+1	CL/Tr min	RMN
1	356	2,53	-
2	370	2,55	-
3	308,2	2,51	-
4	308,2	2,45	-
5	342	2,51	-
6	305,5	2,19	-
7	403,5	1,36	-
8	432,06	1,45	-
9	394,3	1,81	-
10	361,5	1,48	-
11	403,1	1,55	-
12	417,2	1,39	-
13	396,2	1,84	-
14	373	1,44	RMN de ^{1}H (300,0 MHz, DMSO-d_6) δ 6,59 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,16 (d, J = 3,96 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,65 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 12,23 (s, 1H), 13,37 (d, J = 4,4 Hz, 1H).
15	387,2	1,36	
16	373	1,43	
17	410,2	1,82	
18	445,5	1,72	RMN de ^{1}H (400,0 MHz, DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H), 12,09 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,65 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 2,9; 9,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,14 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,90 (s, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,36 (m, 2H) y 0,98 (s, 6H) ppm

Cabe señalar que "-" indica que no hay datos disponibles.

Ensayos para la detección y la medición de las propiedades de potenciación de ΔF508-CFTR de los compuestos

Métodos ópticos del potencial de membrana para ensayar las propiedades de modulación de ΔF508-CFTR de los compuestos

El ensayo óptico del potencial de membrana utilizó 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 la instrumentación para medir cambios de fluorescencia tales como el lector de sonda de voltaje/iones (VIPR) (Véase, Gonzalez, J. E., K. Oades, *et al.,* (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" *Drug Discov Today* 4(9): 431-439).

Estos ensayos sensibles al voltaje están basados en el cambio en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) entre el colorante sensible al voltaje soluble en la membrana $DiSBAC_2(3)$ y un fosfolípido fluorescente, CC2-DMPE, que se une a la hoja externa de la membrana plasmática y actúa como donante de FRET. Los cambios en el potencial de membrana (V_m) hacen que el $DiSBAC_2(3)$ cargado negativamente se redistribuya a través de la membrana plasmática y que, por consiguiente, la cantidad de transferencia de energía del CC2-DMPE cambie. Los cambios en la emisión de fluorescencia se pueden controlar usando VIPR™ II, que es un manipulador de líquidos y detector fluorescente integrados diseñados para realizar exploraciones basadas en células en placas de microtitulación de 96 o 384 pocillos.

Identificación de los compuestos potenciadores

El protocolo típico utilizó un gradiente de concentración de Cl^- de membrana basolateral a apical. Para establecer este gradiente, se usó Ringer normal en la membrana basolateral y se permeabilizó con nistatina (360 µg/ml), mientras que el NaCl apical se sustituyó con gluconato sódico equimolar (ajustado a pH 7,4 con NaOH), dando un gran gradiente de concentración de Cl^- a través del epitelio. Todos los experimentos se realizaron 30 min después de la permeabilización con nistatina. Se añadieron forskolina (10 µM) y todos los compuestos de ensayo a ambos lados de los insertos de cultivo celular. Se comparó la eficacia de los potenciadores de ΔF508-CFTR putativos con la del potenciador conocido, la genisteína.

Soluciones

Solución basolateral (en mM):	NaCl (135), $CaCl_2$ (1,2), $MgCl_2$ (1,2), K_2HPO_4 (0,6), ácido *N*-2-hidroxietilpiperazin-*N'*-2-etanosulfónico (HEPES) (10) y dextrosa (10). La solución se valoró hasta pH 7,4 con NaOH.
Solución apical (en mM)	Igual que la solución basolateral, pero reemplazando el NaCl por gluconato de Na (135).

Cultivo celular

Se usaron células epiteliales de rata Fisher (FRT) que expresaban ΔF508-CFTR ($FRT\Delta^{F508\text{-}CFTR}$) para experimentos en cámara Ussing para los moduladores putativos de ΔF508-CFTR identificados a partir de nuestros ensayos ópticos. Las células se cultivaron en insertos de cultivo celular Costar Snapwell y se cultivaron durante cinco días a 37 ºC en CO_2 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 µg/ml de estreptomicina. Antes de su uso para la caracterización de la actividad potenciadora de los compuestos, se incubaron las células a 27 ºC durante 16-48 h para la corrección de ΔF508-CFTR. Para determinar la actividad de los compuestos de las correcciones, las células se incubaron a 27 ºC o 37 ºC con o sin los compuestos durante 24 horas.

2. Registros de células enteras

Se hizo un seguimiento de la corriente macroscópica de ΔF508-CFTR ($I_{\Delta F508}$) en células NIH3T3 corregidas para la temperatura y los compuestos de ensayo que expresaban de forma estable ΔF508-CFTR, usando un registro de células enteras de parche perforado. En síntesis, los registros de fijación de voltaje de $I_{\Delta F508}$ se realizaron a temperatura ambiente usando un amplificador de pinzamiento zonal Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., Foster City, CA). Todos los registros se adquirieron a una frecuencia de muestreo de 10 kHz y se filtraron con un filtro de paso bajo a 1 kHz. Las pipetas tenían una resistencia de 5-6 MΩ cuando estaban llenas de la solución intracelular. En estas condiciones de registro, el potencial de inversión calculado para Cl^- (E_{Cl}) a temperatura ambiente fue de -28 mV. Todos los registros resultaron tener una resistencia al sellado > 20 GΩ y una resistencia de serie > 15 MΩ. La generación de pulsos, la adquisición de datos y el análisis se realizaron con un PC dotado de un interfaz A/D Digidata 1320 en combinación con Clampex 8 (Ason Instruments Inc.). El baño contenía < 250 µl de solución salina y se perfundió de manera continua a una velocidad de 2 ml/min usando un sistema de perfusión dirigido por la

gravedad.

Los compuestos de la invención son útiles como moduladores de los transportadores de casetes de unión a ATP. La Tabla 3 que figura a continuación ilustra la CE_{50} y la eficacia relativa de ciertas realizaciones de la Tabla 1.

En la siguiente Tabla 3, se aplican los siguientes significados:

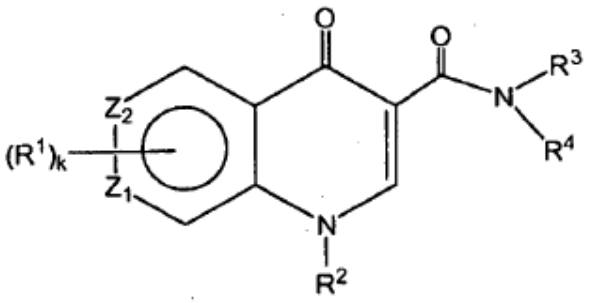
CE_{50}: "+++" significa < 10 nM; “++” significa entre 10 uM y 25 mM; “+” significa entre 25 uM y 60 uM.
% de eficacia: “+” significa < 25 %; “++” significa entre el 25 % y el 100 %; “+++” significa > 100 %.

Tabla 3

Comp Nº	**CE_{50} (µm)**	**% de eficacia**		**Comp Nº**	**CE_{50} (µm)**	**% de eficacia**
1	+++	+++		10	+++	++
2	+++	++		11	+++	++
3	+++	++		12	+++	++
4	+++	++		13	+++	++
5	+++	++		14	+++	++
6	+++	+		15	+++	++
7	+++	++		16	+++	++
8	+++	++		17	++	+
9	+++	++		18	+++	++

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:

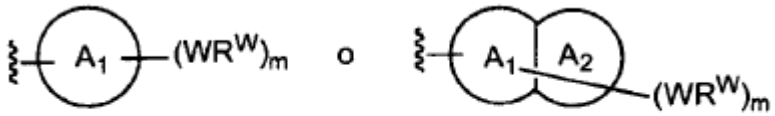


I

o una sal o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R^3 es $-Z^AR^5$, en el que cada Z^A es, de manera independiente, un enlace o una cadena alifática lineal o ramificada C_{1-6} no sustituida, y R^5 es un arilo o un heteroarilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido, o R^5 es un grupo cicloalifático de 3 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 grupos seleccionados, de manera independiente, de entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^1 es, de manera independiente, $-X-R^A$, en el que cada X es, de manera independiente, un enlace o una cadena alifática lineal o ramificada C_{1-6} opcionalmente sustituida, en la que hasta dos unidades de carbono de X están reemplazadas opcional e independientemente con -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, $-CO_2-$ -OCO-, $-NR'CO_2-$, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -S-, -SO, $-SO_2-$, -NR'-, $-SO_2NR'-$, $-NR'SO_2-$ o $-NR'SO_2NR'-$;
R^A es, de manera independiente, R', halo, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ o $-OCF_3$;
cada R' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre un un anillo alifático C_{1-8} monocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 8 a 12 miembros que tiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de R se toman junto con el/los átomo/s al/a los que está/están unido/s para formar un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de entre nitrógeno, oxígeno o azufre;
R^2 es hidrógeno;
R^4 es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-X-R^A$; y
cada Z_1 o Z_2 es, de manera independiente, -CH-, $-CR^1-$ o N, y al menos uno de entre Z_1 o Z_2 es N.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^3 se selecciona de entre:



a-i o a-ii;

en las que el anillo A_1 es un anillo monocíclico aromático de 5 a 6 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de entre nitrógeno, oxígeno o azufre; el anillo A_1 es un cicloalifático de 3 a 6 miembros sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de manera independiente de entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o
A_1 y A_2 forman conjuntamente un anillo aromático, bicíclico o tricíclico, de 8 a 14 miembros;

en donde cada anillo contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

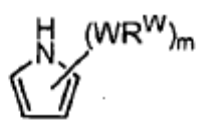
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que A_1 es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 4 heteroátomos, en el que dicho heteroátomo es nitrógeno o en el que A_1

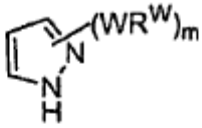
es un fenilo opcionalmente sustituido.

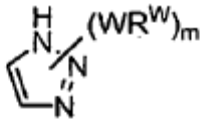
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que A_2 es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

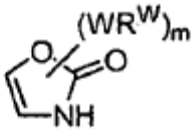
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que A_2 es un anillo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en particular, A_2 es un anillo aromático de 5 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno.

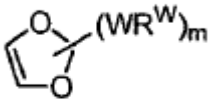
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que A_2 está seleccionado de entre:

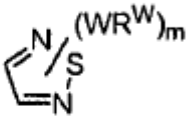

i

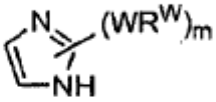

ii

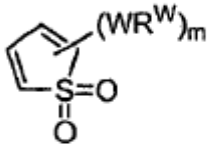

iii

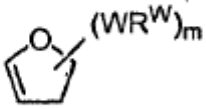

iv

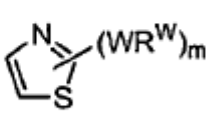

v

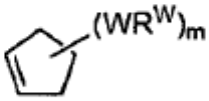

vi

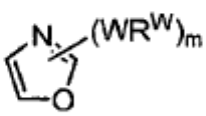

vii

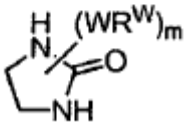

viii

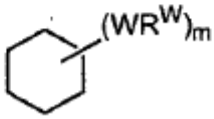

ix

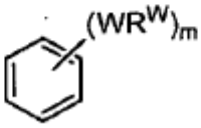

x

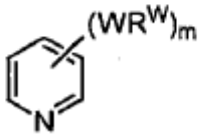

xi

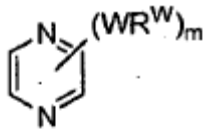

xii


xiii

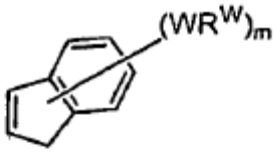

xiv


xv

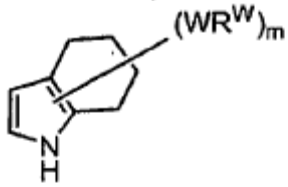

xvi



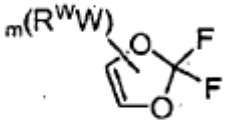
xvii



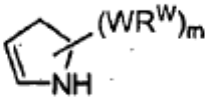
xviii



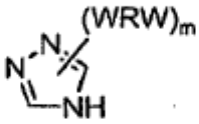
xix



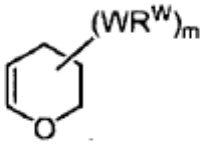
xx



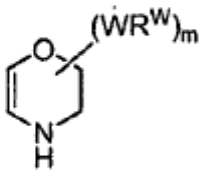
xxi



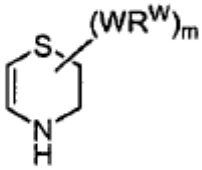
xxii



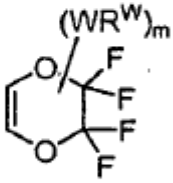
xxiii



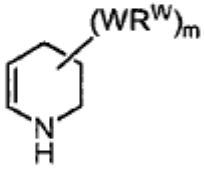
xxiv



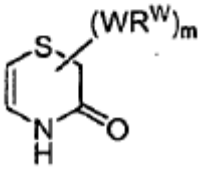
xxv



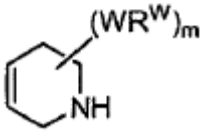
xxvi



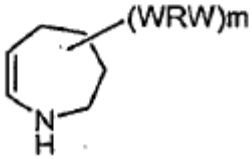
xxviii



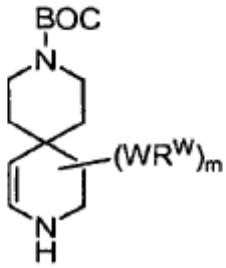
xxix



xxx



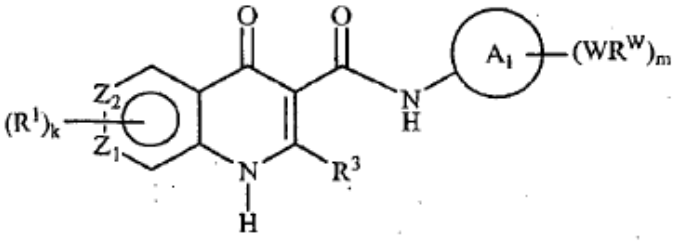
xxxi



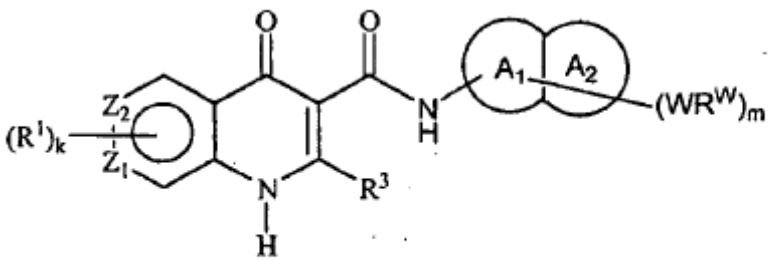
xxxii;

en los que A_2 está condensado con el anillo A_1 a través de dos átomos adyacentes de los anillos.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho compuesto tiene la fórmula **IIA** o **IIB**.

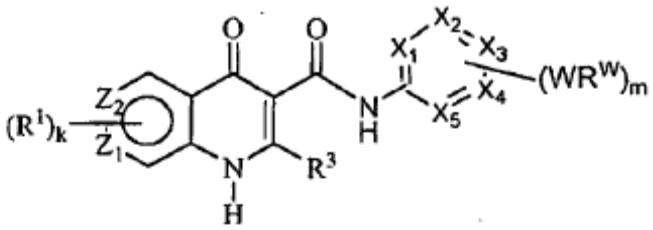


IIA

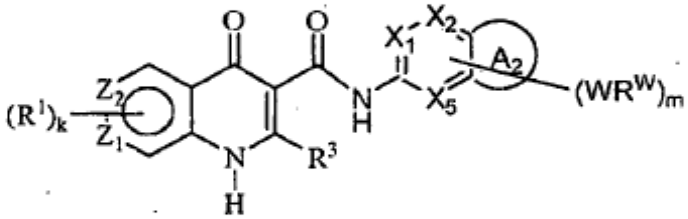


IIB

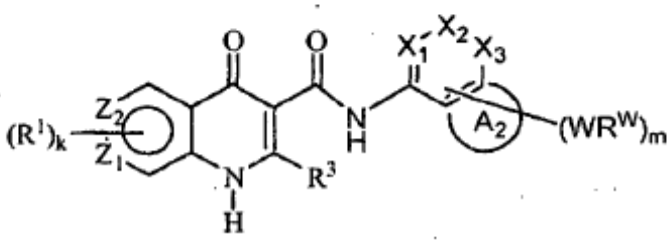
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho compuesto tiene la fórmula **IIA**, fórmula **IIIB**, fórmula **IIIC**, fórmula **IIID** o fórmula **IIIE**.



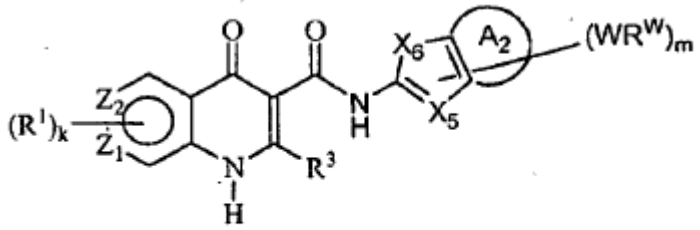
IIIA



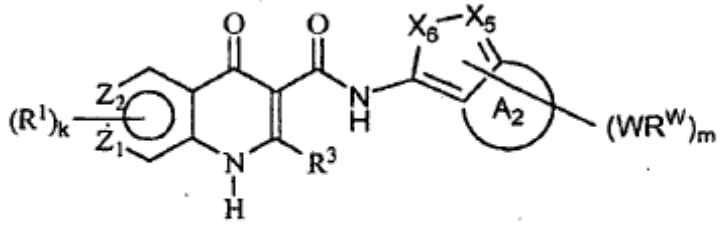
IIIB



IIIC



IIID



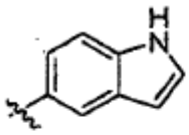
IIIE

en las que:

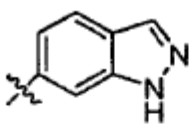
cada X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 están seleccionados, de manera independiente, de entre CH o N; y
X_6 es O, S o NR'.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que cada X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 de la formula **IIIA** es CH o en el que X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 tomados conjuntamente en un compuesto de fórmula **IIIA** es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de entre piridilo, pirazinilo o pirimidinilo.

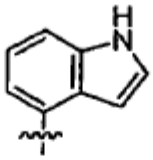
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 o X_6, tomados junto con el anillo A_2 en los compuestos de fórmula **IIIB**, fórmula **IIIB'**, fórmula **IIIC**, fórmula **IIIC'**, fórmula **IIID**, fórmula **IIID'** es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de entre:



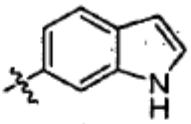
b-i



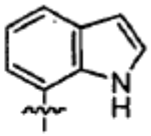
b-ii



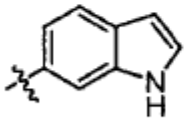
b-iii



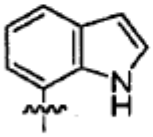
b-iv



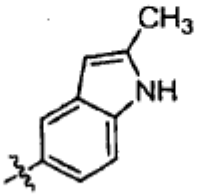
b-v



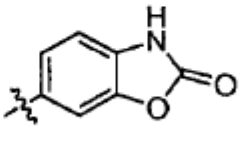
b-vi



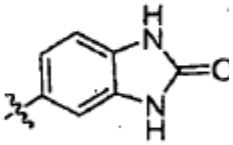
b-vii



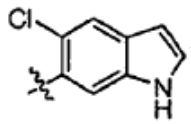
b-viii



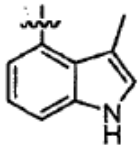
b-ix



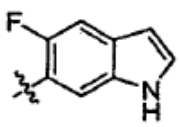
b-x



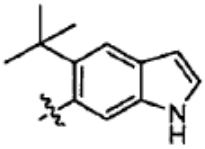
b-xi



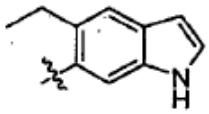
b-xii



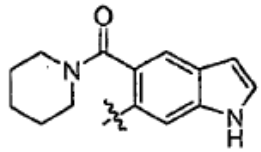
b-xiii



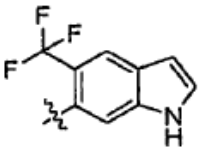
b-xiv



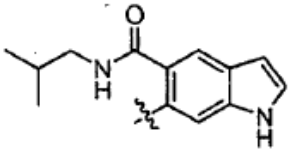
b-xv



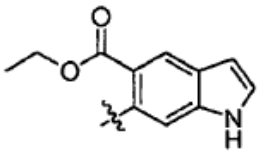
b-xvi



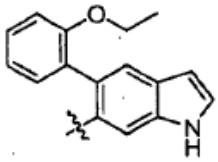
b-xvii



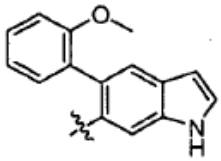
b-xviii



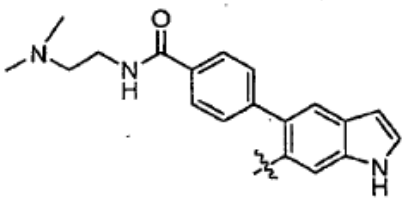
b-xix



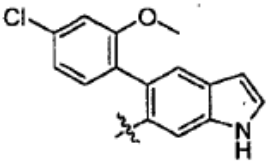
b-xx



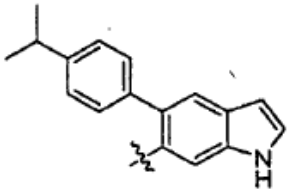
b-xxi



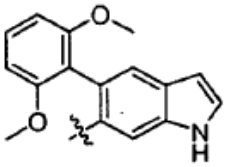
b-xxii



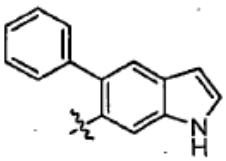
b-xxiii



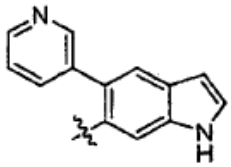
b-xxiv



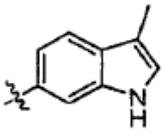
b-xxv



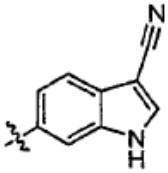
b-xxvi



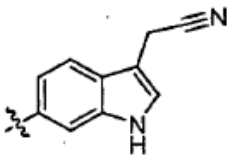
b-xxvii



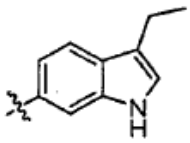
b-xxviii



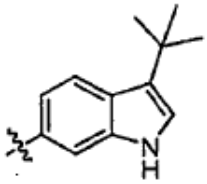
b-xxix



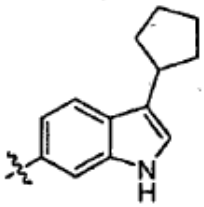
b-xxx



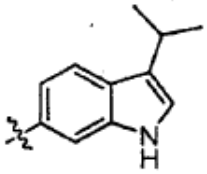
bxxxi



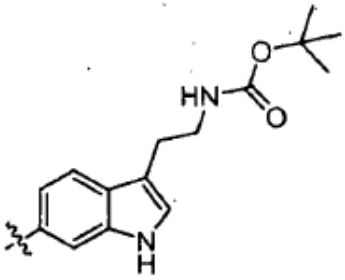
b-xxxii



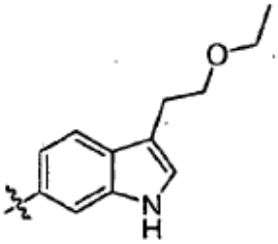
b-xxxiii



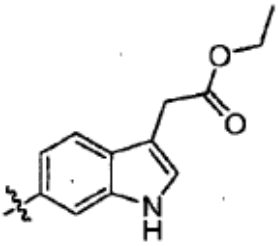
b-xxxiv



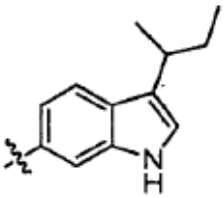
b-xxxv



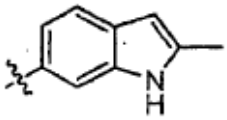
b-xxxvi



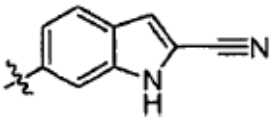
b-xxxvii



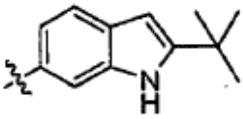
b-xxxviii



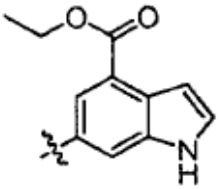
bxxxix



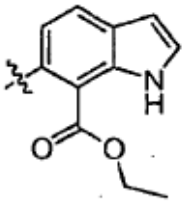
b-xL



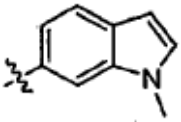
b-xLi



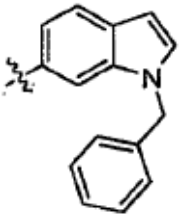
b-xLii



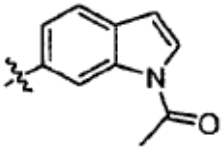
b-xLiii



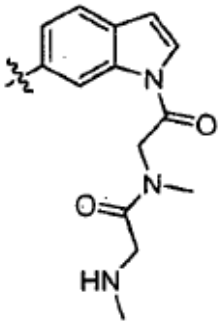
b-xLiv



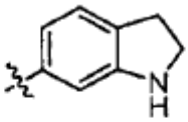
b-xLv



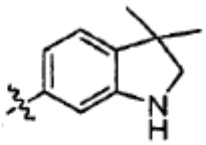
b-xLvi



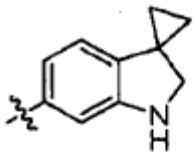
b-xLviii



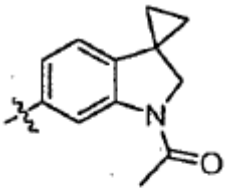
b-xLviii



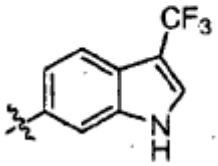
b-xLix



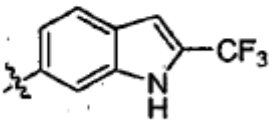
b-L



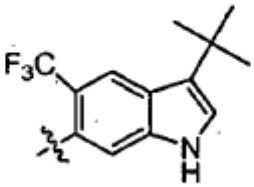
b-Li



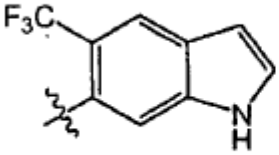
b-Lii



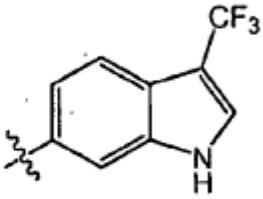
b-Liii



b-Liv

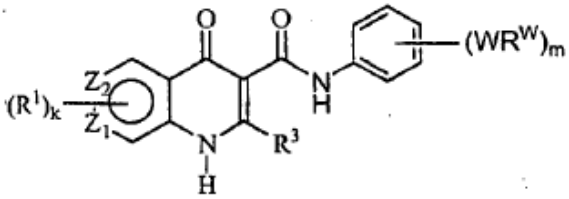


b-Lv

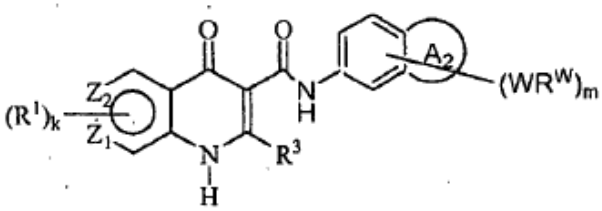


b-Lvi .

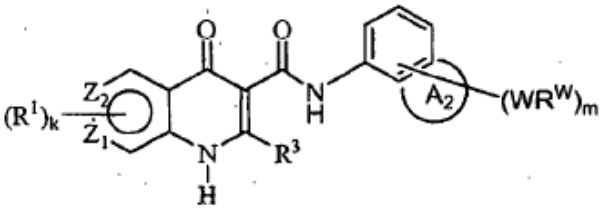
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho compuesto tiene la fórmula **IVA**, fórmula **IVB** o fórmula **IVC**.



IVA



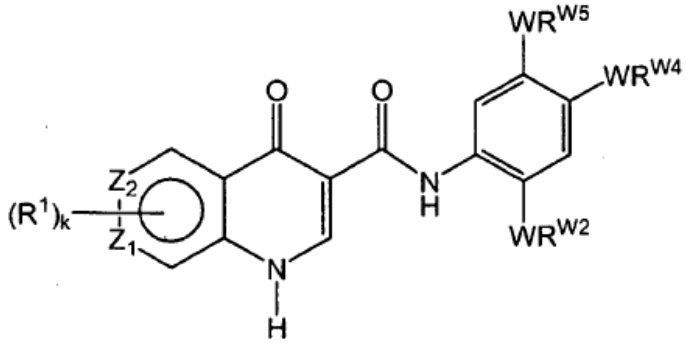
IVB



IVC

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el anillo A_2 es un anillo de 5 a 7 miembros saturado, insaturado o aromático, opcionalmente sustituido, con de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de entre O, S o N.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicho compuesto tiene la fórmula **VA-1**:



VA-1

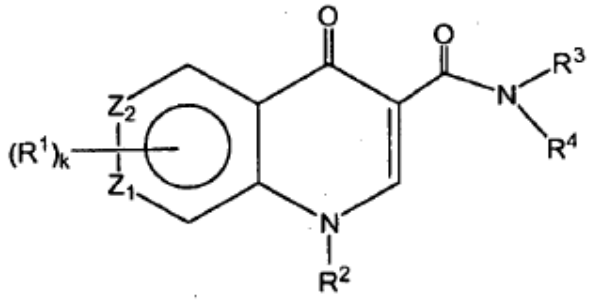
en la que cada uno de WR^{W2} y WR^{W4} está seleccionado de manera independiente de entre hidrógeno, CN, CF_3, OCF_3, halo, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, cicloalifático de 3 a 12 miembros, fenilo, heteroarilo C_{5-10} o heterocíclico C_{3-7}, teniendo dicho heteroarilo o heterocíclico hasta 3 heteroátomos seleccionados de entre O, S o N, en donde dichos WR^{W2} y WR^{W4} están independiente y opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados de entre -OR', $-CF_3$, $-OCF_3$, SR', S(O)R', SO_2R', $-SCF_3$, halo, CN, -COOR', -COR', $-O(CH_2)_2N(R')(R')$, $-O(CH_2)N(R')(R')$, -CON(R')(R'), $-(CH_2)_2OR'$, $-(CH_2)OR'$, $-CH_2CN$, fenilo o fenoxi opcionalmente sustituido, -N(R')(R'), -NR'C(O)OR', -NR'C(O)R', $-(CH_2)_2N(R')(R')$ o $-(CH_2)N(R')(R')$; y WR^{W5} está seleccionado de entre hidrógeno, halo, -OH, $-NH_2$, CN, CHF_2, NHR', $N(R')_2$, -NHC(O)R', -NHC(O)OR', $NHSO_2R'$, -OR', CH_2OH, $CH_2N(R')_2$, C(O)OR', $C(O)N(R')_2$, SO_2NHR', $SO_2N(R')_2$, $OSO_2N(R')_2$, OSO_2CF_3 o $CH_2NHC(O)OR'$.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto está seleccionado de la Tabla 1.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

16. La composición de acuerdo con la reivindicación 15, en la que dicha composición comprende un agente adicional seleccionado de entre un agente mucolítico, broncodilatador, un antibiótico, un agente antiinfeccioso, un agente antiinflamatorio, modulador de CFTR o un agente nutricional.

17. Un método *in vitro* de modulación de la actividad de CFTR que comprende la etapa de poner en contacto dicho CFTR con un compuesto de fórmula (I):



I

o una sal o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R^3 es $-Z^AR^5$, en el que cada Z^A es, de manera independiente, un enlace o una cadena alifática lineal o ramificada C_{1-6} no sustituida, y R^5 es un arilo o un heteroarilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido, o R^5 es un grupo cicloalifático de 3 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 grupos seleccionados, de manera independiente, de entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^1 es, de manera independiente, $-X-R^A$, en el que cada X es, de manera independiente, un enlace o una cadena alifática lineal o ramificada C_{1-6} opcionalmente sustituida, en la que hasta dos unidades de carbono de X están reemplazadas opcional e independientemente con -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, $-CO_2-$, -OCO-, $-NR'CO_2-$, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -S-, -SO, $-SO_2-$, -NR'-, $-SO_2NR'-$,

$-NR'SO_2-$ o $-NR'SO_2NR'-$;
R^A es, de manera independiente, R', halo, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ o $-OCF_3$;
cada R' es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre un grupo alifático C_{1-8}, un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 8 a 12 miembros que tiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de R se toman junto con el/los átomo/s al/a los que está/están unido/s para formar un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3 a 12 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de entre nitrógeno, oxígeno o azufre;
R^2 es hidrógeno;
R^4 es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-X-R^A$; y
cada Z_1 o Z_2 es, de manera independiente, -CH-, $-CR^1-$ o N, y al menos uno de entre Z_1 o Z_2 es N.

18. Un compuesto de fórmula I de la reivindicación 17 de la composición farmacéutica de la reivindicación 15 para su uso en el tratamiento o en la reducción de la gravedad de una enfermedad en un paciente, en el que dicha enfermedad está seleccionada de entre fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinolisis 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 enfermedad de células 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 enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiformes tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debida a un defecto en el procesamiento de la proteína priónica), enfermedad de Fabry, síndrome de Straussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco o enfermedad de Sjögren.